UNIVERSITÉ PAUL SABATIER - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974 N° 151

L'HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPHIQUE

à propos de **41** observations

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mars 1974

PAR

Madeleine MICHAUD

MEMBRES DU JURY

MM. PONTONNIER	*Président*
MONROZIES, DOUSTE-BLAZY, LARROUY	*Assesseurs*
DALOUS	*Suppléant*

IMPRIMERIE D'OC
14, rue Idrac 31000 - TOULOUSE

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

Président de l'Université : M. LARENG
1er Vice-Président : M. MATHIS
2e Vice-Président : M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. MONNIER, Toulouse-Purpan.
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT, Toulouse-Rangueil.

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIÉ	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. DALOUS	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. RÉGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GÉRAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DÉODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUX	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIÉ R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie médicale	M. VALDIGUIÉ P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil

UNIV. LEIDEN BIBL.

Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GRÈZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRÉ	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUÈRES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIÉ Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Physiologie	M. GÉRAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.-L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. RÉGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHÉZA G.	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBARÈDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIÉ A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. Souquet	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. Gleizes	Purpan
Obstétrique	M. Espagno G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. Prineau

Liste arrêtée le 17 octobre 1973.

L'Université Paus-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974 N° 151

L'HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPHIQUE

à propos de **41** observations

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mars 1974

PAR

Madeleine MICHAUD

MEMBRES DU JURY

MM. PONTONNIER	*Président*
MONROZIES DOUSTE-BLAZY LARROUY	*Assesseurs*
DALOUS	*Suppléant*

IMPRIMERIE D'OC
14, rue Idrac 31000 - TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0074

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE,

à qui je dois tout,
guide de ma vie,
que ces pages soient pour lui l'expression de tout l'amour que je lui porte.

A MA GRAND-MÈRE,

A MONIQUE, FRANÇOIS, JEAN-MICHEL ET CLAIRE,

A GENEVIÈVE ET JACQUES,

A BERNARD ET A GÉRARD,

A TOUTE MA FAMILLE.

A JACQUES,

mon fiancé.

A FRANÇOISE,

amie des bons comme des mauvais jours, qui a participé et m'a aidée dans ce travail.

A PIERRE,

mon cousin, aide précieuse de bien des années d'études.

A TOUS MES AMIS.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. Pontonnier

Professeur de Clinique Obstétricale

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Nous vous remercions respectueusement des précieux enseignements que vous nous avez prodigués, et de l'honneur que vous avez bien voulu nous faire en acceptant la présidence de cette thèse.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration et de notre gratitude.

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur M. Monrozies

Professeur d'Accouchement
et d'Obstétricie sociale
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Nous avons bénéficié de votre enseignement à la Faculté. Nous vous remercions d'avoir participé à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur L. Douste-Blazy

Professeur de Biochimie Médicale

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de juger notre travail.
Nous vous remercions de votre bienveillance à notre égard.

Monsieur le Professeur G. Larrouy

Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie
Biologiste des Hôpitaux

La clarté, la précision, l'efficacité de votre enseignement, vos qualités humaines et votre enthousiasme ont toujours été pour nous un exemple.
Soyez assuré de notre fidèle reconnaissance.

Monsieur le Professeur A. Dalous

Professeur de Clinique Médicale
Infantile et Puériculture
Médecin des Hôpitaux

Nous nous souvenons avec reconnaissance de la qualité de votre enseignement.
Nous vous remercions d'avoir participé à notre Jury de thèse.

Au Docteur Jean-Charles LAGORCE,

Cette thèse est le fruit de son travail et de ses recherches. Il fut une aide précieuse, ne ménageant ni sa peine, ni son temps. Qu'il trouve ici toute ma profonde affection.

Au Docteur P. BENNET

Votre collaboration efficace et rigoureuse fut pour nous la base de notre travail.

Nous vous remercions de votre gentillesse.

A Monsieur DUGUET

qui malgré bien des difficultés techniques sut apporter la rigueur nécessaire à nos dosages.

Aux Secrétaires de la Clinique des Teinturiers

A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux qui m'ont aidé pendant mes années d'études.

Au Docteur Montalegre,

A tout le personnel du Centre de Transfusion Sanguine.

A tout le personnel du Laboratoire de Parasitologie.

A nos Maîtres des Hôpitaux et de la Faculté.

INTRODUCTION

En 1961, Ito et Highasi [72] isolèrent du placenta, une substance protéique à activité prolactinique. En 1962, Josimovich et Mac Laren [76] prouvèrent son origine placentaire, son pouvoir lactogénique, et son identité immunologique partielle avec l'hormone somatotrope hypophysaire (H.G.H.). Les taux élevés de cette substance ont longtemps fait croire à une augmentation de H.G.H. pendant la grossesse, expliquant par là-même, qu'elle fût ignoré jusqu'en 1961.

En 1963, Sciarra, Kaplan et Grumbach [127] démontrèrent que sa synthèse et sa sécrétion étaient exclusivement assurées par le syncitiotrophoblaste. On peut l'y détecter dès la 5e semaine de la grossesse. Son dosage est donc un index de la vitalité placentaire.

En 1971, Li et collaborateurs [99] ainsi que Sherwood et collaborateurs [132], en donnèrent la structure moléculaire. ,

Son étude est intéressante, car elle possède des propriétés biologiques multiples, lutéotrope, lactogénique, somatotrope et métaboliques. Elle peut être aisément explorée, puisqu'elle est déversée directement dans la circulation maternelle. Sa production journalière est élevée : voisine du gramme; cependant son dosage, malgré une concentration élevée, ne pourra être réalisé que par une méthode radio-immunologique.

Ce dosage peut être ainsi d'un intérêt considérable dans l'étude de la fonction placentaire, car :

— seul le placenta la produit sans participation fœtale;
— il n'y a pas de rythme circadien, et les taux ne sont pas influencés par les stress ou les échanges métaboliques.
— la demie-vie est courte (de 10 mn à 20 mn) aussi les taux circulants de cette hormone reflètent l'état actuel du placenta.
— de l'ordre du micro-gramme par ml, ceci permet des dosages radio-immunologiques simples, rapides et pouvant se répéter.

Dans la grossesse normale, les taux sont variables, mais augmentent progressivement et régulièrement avec l'âge de la grossesse. Cette hormone décelable entre la 6e et la 8e semaine, augmente rapidement à partir de la 24e semaine, pour atteindre un maximum autour de la 36e à la 38e semaine, et diminue à partir de la 37e semaine ou reste en plateau.

Au cours des grossesses anormales, le dosage de cette hormone, reflet de l'état placentaire seul, sera surtout intéressant dans les deux derniers trimestres de la grossesse. Les femmes donnant naissance à des enfants dysmatures aux petits placentas, ont des concentrations plasmatiques inférieures à la normale; les diabétiques au contraire et les grossesses multiples ont des concentrations

élevées par un placenta hypertrophique, ou par une plus grande masse placentaire. La pathologie gravidique devrait grandement bénéficier du dosage de cette hormone.

Cette hormone protéique placentaire, fût successivement dénommée par les auteurs :

— H.P.L. human placental lactogen, en 1962, par Josimovich et Mac Laren [76].

- C.G.P. human chorionic growth hormone-prolactin, en 1964, par Kaplan et Grumbach [88].

P.P.P. human purified placental protein, en 1966, par Florini et collaborateurs [34].

H.C.S. human chorionic somatomammotropin, en 1968, par Li [98], et en 1969 par Saxena [125].

Cette dernière appelation indique l'origine de l'hormone aussi bien que ses propriétés biologiques connues : stimulation de la croissance et activité lactogénique. Nous l'adopterons au cours de notre travail.

PLAN

HISTORIQUE.

METABOLISME.

A) Origine.

B) Métabolisme proprement dit.

1. Sécrétion.
2. Excrétion.
3. Existe-t-il une régulation ?

C) Propriétés physiques, chimiques et immunologiques.

1. Propriétés physiques et chimiques.
2. Propriétés immunologiques.

ACTIONS.

1. Action lutéotrope.
2. Action somatotrope.
3. Action mammotrope et lactogène.

Les actions métaboliques

1. Action sur le métabolisme glucidique.
   A) Sur l'insuline plasmatique.
   B) Action sur le glucose.
2. Action sur le métabolisme lipidique.
3. Action sur le métabolisme protidique.

EXPLORATION.

A) Méthodes.

1. Principe de la méthode.
2. La technique.

B) Les résultats normaux.

APPLICATIONS PATHOLOGIQUES.

1. Métrorragies du premier trimestre.
   A) Menace d'avortement.
   B) Grossesse ectopique.

C) Maladies du trophoblaste.

2. Toxémie gravidique et hypertension artérielle essentielle.
3. Diabète.
4. Chez les cardiaques.
5. Dans les pyélonéphrites gravidiques.
6. Lors d'hépatose cholostatique.
7. Immunisation rhésus et hydramnios.
8. Placenta prævia.
9. Grossesses gémellaires.
10. Prématurité et post maturité.
11. Hypotrophie fœtale.
12. Mort du fœtus in utéro.
13. Souffrance fœtale et asphyxie néo-natale.

NOS TRAVAUX.

1. Matériel.
2. Méthodes.
3. Résultats.

CONCLUSION.

HISTORIQUE

En 1936, Ehrhardt fût le premier à démontrer une activité du type prolactine dans les extraits placentaires (Ringler [117]).

Astwood et Greep (1938) ont trouvé que les injections d'extraits placentaires prolongent la fonction du corps jaune chez la rate dans la pseudo-grossesse. Le résultat est encore plus net après transplantation de tissus placentaires à des pigeons (Keeler 1939).

Garden et Allen (1942) montrent que les souris hypophysectomisées au milieu de la grossesse continuent à prendre du poids et mettent au monde des portées normales. Leurs glandes mammaires se développent et présentent un début de lactation.

Averill (1950) a prouvé que la grossesse était maintenue par des extraits placentaires donnés à des rates hypophysectomisées, démontrant ainsi qu'il existe une substance lutéotrophique dans le placenta.

Les travaux japonais ont établi que le placenta humain contenait une protéine qui possède à la fois, les propriétés de la prolactine (Ito, 1953) et celles de l'hormone de croissance (Ikeda, 1957; Fukushima, 1961; Otsuka, 1964) (cités par Ringler [117]).

En 1955, Ray a démontré l'existence d'une substance lutéotrope, mammotrope, lactogénique d'origine placentaire. La même année, Gemzell a rapporté que le plasma retro-placentaire, ainsi que celui du cordon, entraînaient la croissance des épiphyses tibiales du rat.

En 1959, Contopoulos et Simpson ont rapporté que l'action du sérum sur la croissance tibiale de rats, augmente au cours de la grossesse et n'est pas altérée par une hypophysectomie.

Josimovich et Mac Laren (1964) ont partiellement purifié à partir du placenta humain une substance appelée « par eux, H.P.L. et qui possède des similitudes immunologiques avec l'H.G.H. ».

Grumbach et collaborateurs ont confirmé la présence et les propriétés immunologiques de cette protéine qu'ils ont appelée « human chorionic growth hormone prolactine » (C.G.P.).

Ainsi jusqu'en 1962, les facteurs lactogéniques, lutéotropes, mammotropes et somatotropes du placenta étaient connus, mais l'isolement et la caractérisation de ces facteurs n'avaient pas été établis. A partir de cette date, l'existence et les caractères physico-chimiques de cette protéine proche de l'H.G.H. furent bien établis.

ISOLEMENT DE L'HORMONE CHORIONIQUE SOMATOMAMMOTROPE

Fukushima (1961) publia les premiers rapports sur l'isolement d'une hormone somatotrope à partir du placenta [43], par précipitation dans du sulfate d'ammonium. La même année, Ito et Higashi

identifièrent, dans la placenta, et par précipitation fractionnelle avec le sulfate d'ammonium, une substance ayant les mêmes propriétés que la prolactine.

En 1962, Josimovich et Mac Laren [76], utilisent une variante de la méthode de Li pour l'hormone de croissance et sont les premiers à isoler H.C.S. Ils utilisent la même méthode que Fukushima avec, en plus, élution à travers une colonne d'Amberlite C.G. 50, précipitation et fractionnement à l'alcool.

En 1964, Cohen et collaborateurs [21] ont utilisé une méthode différente des précédentes pour l'isolement de H.C.S. : un extrait placentaire est chromatographié sur colonne de D.E.A.E. cellulose avec élution par NaCl suivie d'une purification sur Sephadex G. 75.

De nombreuses modifications ont été depuis apportées à ces procédés originaux de purification par Florini (1965), Franchimont (1965), Beck et coll. (1965), Talbert (1965), Hiesen (1965), Turtle, Beck et Daughaday (1966).

Modifiant la méthode de Friesen, Catt, Niall et Preston (1967) ont complété la purification de H.C.S. par électrophorèse sur disque de polyacrylamide.

Il n'existe pas encore de standard international pour H.C.S., et il est donc difficile de comparer les différentes préparations résultant de différentes méthodes.

On a pu démontrer par l'immunoélectrophorèse ,dans certaines préparations [21], la présence de protéines contaminantes, de l'albumine essentiellement, mais ni H.C.G. [21], ni activité œstrogénique [34] ne furent détectées.

METABOLISME

A) ORIGINE

Personne ne nie le rôle actif du placenta dans la régulation hormonale de la grossesse. Cependant la localisation au niveau cellulaire des sites de synthèse et d'activités sécrétoires, est encore peu connue, donnant naissance à des résultats contradictoires.

Utilisant la technique de fluorescence de Coons, Sciarra et coll. [127] ont localisé H.C.S., au niveau du cytoplasme du syncitium des villosités placentaires. Ceux-ci utilisèrent un antisérum de l'hormone pituitaire de croissance, pour révéler H.C.S. placentaire par réaction croisée; tandis que Beck [9] utilisa un antisérum d'H.C.S. obtenu à partir d'un extrait placentaire. L'H.C.S. est retrouvée même en l'absence de fœtus [78]. Elle n'a donc pas une origine fœtale. Enfin, cette fluorescence spécifique n'a pas été identifiée au niveau du cytotrophoblaste [127].

Il reste à prouver qu'H.C.S. est bien synthétisée par le placenta. C'est ce qui a été démontré par Grumbach et Kaplan (1964) qui ont utilisé des villosités placentaires et y ont trouvé H.C.S. [52]. Ces résultats ont été confirmés in vitro par l'utilisation d'acides aminés marqués au C_{14} (Gudson et Yen, 1967).

Des observations cliniques confirment l'origine trophoblastique de H.C.S. : môle hydatiforme [79-124], présence de H.C.S. chez l'homme ayant un choriocarcinome du testicule [38].

Enfin, l'usage d'enzymes pour échantillonner des antigènes tissulaires, ont permis une définition plus précise des lieux de production ou de stockage des hormones protéiques produites par le placenta. Liliana, de Ikonicoff et Cedard [100] par des techniques immunohistoenzymologiques avec usage de peroxydase, ont localisé H.C.S. de la 6e semaine de gestation à terme, dans les villosités syncitiales du placenta humain. Par cette même méthode, H.C.G. a aussi été détectée dans quelques cellules de l'épithélium amniotique, appelées « alpha cells »; mais jamais pour H.C.S. et H.C.G. dans les cellules de Langhans. Les techniques employées sont celles d'Avrameas [4], soit la méthode directe, où le complexe H.C.S. - anti-H.C.S., est mis en présence de gamma-globulines marquées au préalable à la peroxydase; soit la méthode indirecte, où le complexe H.C.S. - anti-H.C.S. est mis en présence de gamma-globulines puis de peroxydase. Quelle que soit la méthode, le site antigénique marqué à la peroxydase est visualisé en brun ou noir en photographie, par la réaction de Graham et Karnovsky [49]. La spécificité de ce test a été démontré par les auteurs eux-mêmes, de par les contrôles suc-

cessifs auxquels furent soumis les différents éléments mis en présence.

De plus, les méthodes directes et indirectes ont donné des résultats négatifs, quand la période d'incubation avec l'antisérum d'hormone spécifique était omise, mais aussi lors de l'utilisation de tissus de contrôle bien connus pour ne pas contenir d'H.C.S. (tissus cérébraux de rats) [100].

Des réactions positives pour cette hormone furent exclusivement trouvées au niveau du cytoplasme syncitial des villosités choriales dans tous les placentas étudiés [100]. Par contre, ni les cellules de Langhans, ni l'épithélium amniotique ne montrèrent de réactions positives. L'apparence festonnée de la réaction positive syncitiale des villosités s'explique par la non réaction des cellules de Langhans, qui se projettent dans le syncitium. Ceci est plus évident dans les placentas immatures, qui sont très riches en cellules de Langhans.

La haute sensibilité de la technique peroxydasique, a permis une meilleure étude topographique détaillée des tissus placentaires en particulier, permettant certaines conclusions quant à la localisation des hormones protéiques placentaires H.C.S. et H.C.G.

Ni H.C.S., ni H.C.G. n'ont été localisées dans les cellules cytotrophoblastiques de Langhans, et il semble qu'elles ne jouent aucun rôle dans la synthèse de ces hormones placentaires de la 6e semaine au terme de la grossesse. Ceci est contraire à la théorie généralement acceptée depuis les travaux de Philipp [114], à savoir que les cellules de Langhans présentes en grand nombre dans le placenta durant le premier trimestre, sont responsables de la sécrétion de H.C.G.

Cette théorie est basée sur la présence de taux élevés de H.C.G. dans les urines et le sang maternel durant le premier trimestre, et leur chute relativement rapide après le 80e jour de grossesse; chute que plusieurs auteurs attribuent à la disparition de cellules de Langhans des villosités des placentas matures.

Cependant, il est maintenant reconnu, que les cellules de Langhans sont présentes, quoiqu'en nombre réduit dans les villosités jusqu'à la fin de la grossesse, de plus il a été prouvé, par des études en microscopie électronique, que les cellules de Langhans étaient incapables de sécréter des hormones protéiques, car elles manquent d'organites intra-cellulaires nécessaires, tels que ribosomes et réticulum endoplasmique.

Par contre, le syncitium possède les structures intra-cellulaires nécessaires à l'activité sécrétoire et joue un rôle de synthèse et de stockage des hormones placentaires H.C.S. et H.C.G.

B) MÉTABOLISME PROPREMENT DIT

1. **Sécrétion :** H.C.S. est sécrétée par le syncitiotrophoblaste directement dans la circulation maternelle [98]. La demie-vie d'H.C.S. dans le sérum maternel a été estimée d'abord à 30 minutes, à 21, 23 minutes [7], puis à 13 minutes [119]. La production journalière

en fin de grossesse a été évaluée de 3 à 12 grammes [7], 1,4 à 4 grammes [119] et enfin de 1,03 à 1,76 grammes (Kaplan et Gurpide, 1968) [90]. La production journalière de l'hormone chronique somatomammotrophique serait donc de l'ordre du gramme [54-63]. Le gradient de sécrétion et les taux plasmatiques sont les plus élevés que l'on connaisse parmi les hormones protéiques [63], pouvant atteindre 1 000 fois ceux de H.G.H. [98]. Les études sur la biosynthèse d'H.C.S. avec la leucine marquée, montrent une incorporation rapide de l'isotope [41]. Ceci suggère qu'H.C.S. a un cycle de reconstitution (turn-over) rapide, (en comparaison duquel celui de H.C.G. semble lent) et qu'elle constitue l'une des principales hormones synthétisées par le placenta.

Si les taux d'H.C.S. dans le sérum de la mère sont élevés, ils sont extrêmement bas dans celui du cordon, par opposition à ce qui se passe pour l'H.G.H. (tableau I). D'une manière générale, les taux d'H.C.S. dosés dans le sang du cordon sont de l'ordre de 1,4 % par rapport à ceux dosés dans le sang de la mère, ce qui donne une idée de la faiblesse du flux transplacentaire de la mère vers le fœtus [98].

Tableau I

	H. C. S. dans le sérum de la mère, à terme	H. C. S. dans le sérum du cordon
	micro-grammes/millilitres	
Kaplan et Grumbach, 1965	15,6	0,019
Spellacy et coll.	10,8	0,100
Samaan et coll.	3,3	0,130
Grumbach et coll.	3,7	0,013
Selenkow et coll.	6,8	0,053

Si on compare l'évolution de la sécrétion d'H.C.S. au cours de la grossesse normale, à celle d'H.C.G., on s'aperçoit qu'elles diffèrent totalement, alors que la sécrétion d'H.C.S. augmente régulièrement au fil des semaines, celle d'H.C.G. s'élève brusquement pour atteindre le maximum autour de la 9e semaine de gestation (60 U.I./ml), tombe rapidement et atteint des taux bas à partir de la 18e semaine.

Considérée sous l'angle du poids placentaire, la sécrétion précoce d'H.C.G., extrêmement élevée (une U.I./ml/g), contraste avec celle d'H.C.S. dont l'évolution est à peu près parallèle à celle du placenta.

La concentration d'H.C.S. dans le placenta varie entre 2 et 10 mg par 100 gr de tissu placentaire selon l'âge de la grossesse (Josimovich, 1968) [82].

2. **Excrétion** : H.C.S. est métabolisé dans le foie et les reins Seulement une petite fraction est excrétée par les urines. Elle apparaît aussi dans le liquide amniotique, à des taux environ égaux au dixième de ceux trouvés dans la circulation maternelle.

Ce fait peut être interprété de deux manières : l'H.C.S. fabriquée par le placenta, est transportée vers le fœtus qui l'élimine dans le liquide amniotique à travers le chorion, sans passer par le fœtus.

Grumbach et coll. (1968) [54] ont mesuré H.C.S. dans les urines et comparé les résultats à ceux obtenus dans le sérum. Ils ont rapporté que, comme pour l'H.C.G., une fraction seulement de la production journalière d'H.C.S. est retrouvée dans les urines par le dosage radio-immunologique [54]. Cela est probablement dû à la dégradation métabolique ou à l'inactivation chimique. Dans le dernier trimestre de la grossesse, l'urine contient approximativement 0,001 % de la production journalière de H.C.S., détectable par la radio-immunologie [54].

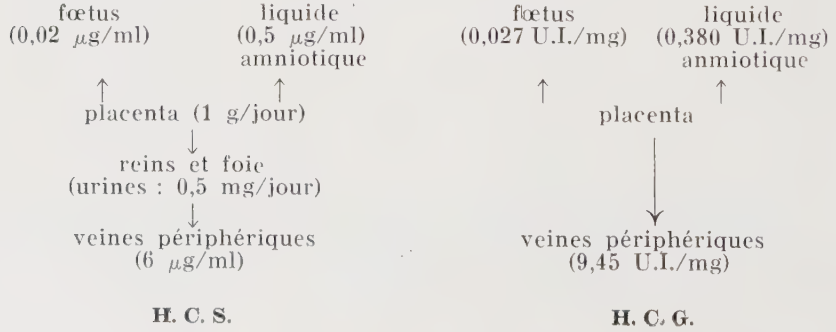
On remarque également que le taux d'H.C.S. dans les urines augmente avec l'âge de la grossesse [89].

La production d'H.C.G. dans la villosité syncitiale est suivie d'une sécrétion de H.C.G. dans le sang maternel de l'espace intervilleux, de là elle passe dans le sang maternel périphérique à travers les veines ultéro-placentaires, tandis qu'une petite proportion franchit l'épithélium amniotique où elle peut être stockée par les « alpha cells », avant de passer dans le liquide amniotique. Ceci ne correspond qu'à H.C.G., mais compte tenu des résultats (tableau II)), il nous a paru intéressant de mettre en parallèle les phénomènes sécrétoires et excrétoires d'H.C.G. et ceux d'H.C.S. Ces résultats (tableau II) suggèrent un possible mécanisme pour la synthèse et le transport d'H.C.S. dans les divers compartiments de l'unité fœto-maternelle.

Tableau II

	H. C. S. µg/ml	H. C. G. U. I./mg
dans le sang maternel	6	9,45
dans le liquide amniotique	0,5	0,380
dans le sang du cordon	0,02	0,027

Ceci indique le passage direct de H.C.G. dans la circulation maternelle, dans le liquide amniotique sans passer par le fœtus [100], de même pour H.C.S. [20].



3. **Existe-t-il une régulation ?** : Apparemment il n'existe pas de mécanisme de contrôle régissant la sécrétion d'H.C.S. A la différence des hormones protéiques pituitaires, dont les taux circulants sont affectés par divers stimuli physiologiques, seule l'hyperglycémie provoquée a quelques effets sur les taux d'H.C.S.; la chute qui en résulte est toutefois quantitativement bien moindre, et qualitativement tout à fait différente de celle de l'hormone de croissance dans les mêmes conditions :

Les taux d'H.C.S. peuvent montrer de petites variations selon les sujets ,mais ne sont jamais influencés par l'alimentation, l'exercice physique ou le cycle nyctéméral [35].

Enfin les variations d'H.C.S. ne suivent pas un modèle graphique précis. On ne peut établir pour le moment tout au moins, de courbe standard. Dans cette expectative, on se réfère à une courbe moyenne avec plus ou moins 2 déviations standards.

Ainsi l'absence de mécanisme de contrôle et les taux plasmatiques élevés, suggèrent que la synthèse et le transport sont essentiellement autonomes à la manière d'une tumeur. Si l'on accepte cette hypothèse, les taux circulants sont le reflet essentiellement de la fonction placentaire, et cette relation directe H.C.S. - placenta est à la base des dosages, en tant que guide clinique de la bonne évolution d'une grossesse.

C) PROPRIÉTÉS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

1. **Propriétés physiques et chimiques** : H.C.S. n'est ni une glycoprotéine, ni une lipoprotéine [34], c'est une protéine homogène qui serait composée de deux chaines peptidiques de poids équivalents unies par des ponts hydrogènes.

Le poids moléculoire de H.C.S. a été estimé à 30 000 par Friesen (1965) [39], utilisant la filtration sur Séphadex G. 100, à 38 000 par Florini et coll. (1966) [34].

Certains ont évoqué le chiffre de 39 000 ou de 18 000 selon la méthode utilisée.

Plus tard, Catt, Moffatt et Vial (1967) [19] ont estimé que le poids moléculaire minimum de H.C.S. était de 21 500. La molécule de H.C.S. serait un dimère d'une chaine polypeptidique [19], dont les acides aminés terminaux seraient la valine et la phénylalanine [99].

Sherwood [31] montre que H.G.H. et H.C.S. ont des propriétés physiques et chimiques communes :

1° Poids moléculaire et tendance à l'agrégation en solution.

2° Charge acide élevée avec mobilité rapide à l'électrophorèse à pH 9,3.

3° Tendance à subir une désamination avec production d'une hétérogénéité électrophorétique.

4° Ressemblance frappante dans la composition des acides aminés, en particulier les séquences d'amino-acides NH_2 - terminaux

[29]. Mais il est peu probable que cette partie de la molécule soit le siège d'une activité biologique.

5° Une paire de liaisons disulfides qui ont probablement la même répartition tridimentionnelle.

Pour cet auteur, la structure chimique homologue de l'hormone placentaire et de l'hormone de croissance humaine est intriguante et « suppose que les deux protéines sont probablement des descendants d'un polypeptide ancestral commun. Au cours de l'évolution, ces molécules ont été modifiées par des substitutions génétiques si bien qu'une dissociation du pouvoir biologique existe; tandis que H.G.H. possède à la fois des activités lactogéniques et somatotropes, H.C.S. est avant tout lactogénique ».

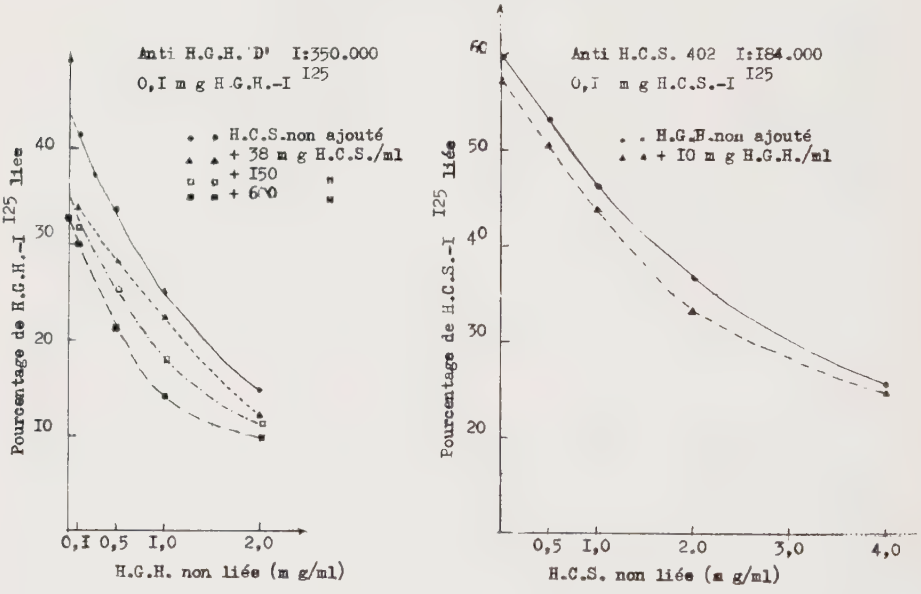


Fig. 1. — Effet de l'addition de quantités croissantes de H. C. S. dans le dosage radio-immunologique de H. G. H. (à gauche) et de l'addition de 10 nanogrammes de H. G. H. dans le dosage de H. C. S. (à droite) (Wool et coll. 1967).

2. **Propriétés immunologiques** : H.G.H. et H.C.S. tout en partageant certains groupes antigéniques communs sont des antigènes différents. Josimovich et coll. (1962-1963) ont montré une réaction croisée entre anticorps anti-H.C.S. et H.G.H. [76] (fig. 1).

En 1964, Greenwood et coll. ont remarqué que le sérum de femme enceinte contenait une substance qui interférait dans le dosage de l'hormone de croissance [51].

La même année, Grumbach et Kaplan ont observé le même phénomène par addition de petites quantités de H.C.S. de l'ordre du microgramme, lors du dosage radio-immunologique de H.G.H. [52].

Au contraire, l'addition de H.G.H. ne modifie que très peu la courbe standard de H.C.S. (fig. 1).

Ceci s'explique par le fait que le dosage radio-immunologique de H.C.S. a lieu à de très fortes dilutions, au niveau desquelles H.G.H., dont les taux plasmatiques sont de l'ordre du millimicrogramme par millilitre ne réagit pas avec les anticorps anti-H.C.S.

Au contraire, les taux plasmatiques de H.C.S. étant de l'ordre du microgramme par millilitre, introduisent dans le dosage de H.G.H. une erreur significative qui fait qu'on a longtemps cru à une élévation de H.G.H. plasmatique au cours de la grossesse.

Kaplan et Grumbach (1964) retrouvent cette réaction croisée entre H.G.H. et H.C.S. et concluent à l'existence sur les deux molécules d'une même fraction antigénique [88].

Josimovich et Minz (1968) ont suggéré que les propriétés lactogéniques et somatotrophiques de H.C.S. sont en relation avec différents sites antigéniques de la molécule hormonale [84] (Cité par Selenkow et coll., 1969 [129].

ACTIONS

Les fonctions physiologiques d'H.C.S. sont virtuellement inconnues. Contrastant avec l'hormone de croissance, elle a une faible action somatotrope, et ses effets mammotropes et lactogéniques sont moindres que ceux de la prolactine pituitaire. Elle est responsable d'un effet diabétogène bien connu de la grossesse, et cette fonction ajuste le métabolisme du glucose et des graisses en faveur du fœtus. Cependant, œstrogènes et progestérone peuvent avoir un effet similaire. Donc il est difficile d'attribuer une fonction spécifique à H.C.S.

Nous distinguerons cependant trois effets physiologiques :

— lutéotrope.

— somatotrope.

— mammotrope et lactogénique.

Nous envisagerons ensuite ses effets métaboliques.

1. **Action lutéotrope** : H.C.S. possède des propriétés lutéotrophiques [77] mais il semble qu'elle constitue seulement un cofacteur agissant en synergie avec l'hormone chorionique (H.C.G.) comme le montre le maintien de la caduque chez les rates pseudogestantes hypophysectomisées [77] (Josimovich et coll. cité par Forsyth, 1967) [35].

Administrée seule ou avec H.C.G., elle permet une sécrétion d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune de rates hypophysectomisées pseudogravides [83].

2. **Action somatotrope** : Plusieurs auteurs ont signalé l'action d'H.C.S. sur le squelette : augmentation de l'épaisseur du cartilage épiphysaire tibial de rats hypophysectomisées [76] [88] et augmentation de l'assimilation de S marqué par le cartilage costal [88], mais il est nécessaire d'utiliser de plus grandes quantités d'H.C.S. que d'H.G.H. pour obtenir le même effet (1 000 fois plus que la plus faible dose de H.G.H. utilisée).

L'H.C.S. n'aurait pas d'action somatotrophique par elle-même, mais potentialiserait l'action de l'H.G.H. [80], soit en retardant la dégradation de H.G.H., soit en saturant les sites tissulaires, laissant H.G.H. libre pour d'autres liaisons.

Mais pour d'autres auteurs, elle prend le relais de H.G.H. qu'elle inhibe et grâce à sa fonction somatotrope plus faible, elle ne stimule la croissance osseuse que chez le fœtus, sans modification du squelette maternel [18].

Enfin, l'H.C.S. donné à des animaux hypophysectomisés, entraîne une prise de poids [34] dont l'importance est fonction de la dose d'H.C.S. administrée. Cela s'explique par l'augmentation de la syn-

thèse protéique comme l'atteste l'augmentation de l'incorporation de la glycine marquée au C_{14} dans le muscle diaphragmatique de rat hypophysectomisé.

Cette action somatotrope est certaine, elle stimule la synthèse proteique maternelle, fœtale et placentaire.

3. **Action mammotrope et lactogène** : Les propriétés mammotropes sont illustrées par les cas cliniques de choriocarcinomes du testicule, où la gynécomastie de ces hommes s'accompagne de taux élevés d'H.C.S.

L'injection d'H.C.S. dans la glande mammaire déclenche la lactation chez les rates pseudogestantes [76], entraîne l'augmentation de la quantité de lactose produite et l'apparition de lait dans les canaux galactophores [37].

La nature du tissu récepteur à ces hormones n'a pas été clairement identifiée, ni la présence d'un site actif sur la molécule. L'H.C.S. est lactogénique in vivo quand elle est administrée à des lapins et des pigeons, et in vitro, quand l'hormone est ajoutée à des cultures de glandes mammaires de souris.

Associée à l'insuline, l'H.C.S. pourrait stimuler la synthèse de la caséine, de la lactalbumine et de la bétalactoglobine dans les cellules épithéliales mammaires formées lors d'une culture d'organe [35] (Turkington et Topper, cité par Forsyth, 1967).

En général, les doses d'H.C.S. utilisées au cours de ces expériences sont plus élevées que les doses de prolactine bovine nécessaires pour obtenir le même effet.

LES ACTIONS MÉTABOLIQUES

I. — ACTION SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

A) **Sur l'Insuline Plasmatique** : Berguist (1954) a montré que la grossesse constitue une agression diabètogène. Elle peut précipiter des diabètes transitoires et aggraver des diabètes vrais. L'élévation de l'insulinémie et la perte de tolérance au glucose au cours de la grossesse diabétique sont bien établis [16] (Burt, 1960).

L'injection d'H.C.S. à des femmes diabètiques entraîne hyperglycémie et glycosurie [32] (Dominguez et coll., 1965; Samaan et coll., 1966). Chez la femme en dehors de la grossesse, il a été démontré que l'H.C.S. a un effet diabètogène [21]. Certains travaux ont montré l'élévation du taux plasmatique d'insuline au cours de la grossesse normale, en particulier pendant une hyperglycémie provoquée.

Trayner (1967) [145] estime que les valeurs de l'insulinémie à jeun au cours du 3e trimestre de la grossesse sont trois fois supérieures à celles obtenues en dehors de la grossesse [145]. Cette augmentation est encore importante après hyperglycémie provoquée.

L'augmentation de l'insulinémie au cours de la grossesse a été confirmée par le dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique.

En ce qui concerne l'insuline urinaire, Trayner et coll. (1967) [145] ont rapporté que sa clearance (0,45 ml/mn) n'était pas affectée par les variations de l'insulinémie, au cours de l'hyperglycémie provoquée chez la femme en dehors de la grossesse.

Au contraire, chez les femmes enceintes soumises aux mêmes conditions, l'excrétion urinaire d'insuline est deux fois plus faible (0,18 ml/mn) [145].

B) **Action sur le Glucose :** On s'est aperçu très tôt de la baisse d'utilisation périphérique des glucides au cours de la 2e partie de la grossesse (Burt, 1960) [16].

Turtle et Kipnis (1967) [146] rapportent que les altérations spécifiques du glucose résultent de l'action de H.C.S. Ceci a été mis en évidence sur des préparations de cellules du tissu adipeux.

Son action diabètogène économise les glucides maternels, permettant ainsi d'assurer au fœtus un apport énergétique correct et constant sous forme de glucose, quelque soit l'état maternel métabolique [23]. Cette action diabètogène est dûe à une déviation du métabolisme intermédiaire de la femme enceinte vers la voie des acides gras, ce qui explique l'insulino-résistance et l'acidocétose chez les diabètiques au 3e trimestre.

II. — ACTION SUR LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE

L'injection d'H.C.S. à des lapins à jeun entraîne une élévation du taux des acides gras libres et des triglycérides (Riggi et coll., 1966, cité par Selenkow, 1969) [129]. Chez le chien, on constate une augmentation des acides gras non estérifiés alors que les triglycérides, cholestérol et phosphore lipidique ont des variations, non significatives.

Grumbach (1966) [53] trouve une élévation du taux des acides gras libres après injection de H.C.S. chez des enfants présentant un hypopituitarisme.

III. — ACTION SUR LE MÉTABOLISME PROTIDIQUE

Quelques incertitudes pèsent sur cette action métabolique. En 1966, Schultz et Blizzard n'observèrent ni calciurie, ni rétention azotée chez deux hommes souffrant d'insuffisance hypophysaire idiopathique et à qui ils avaient administré 200 mg d'H.C.S.[126], alors qu'une injection de 2,5 mg d'H.G.H. entraînait une rétention azotée et une hyper-calciurie.

Une légère rétention d'azote (Zuspau et Goodrich, 1968), de phosphore, de potassium, de sodium, accompagnée d'une petite élévation de l'excrétion urinaire de calcium [120] furent notées, après

injection de 200 mg de H.C.S. à des sujets souffrant de panhypopituitarisme. Cette élévation est bien moindre que celle obtenue avec 5 mg d'H.G.H. On note également une augmentation de la rétention d'acides aminés chez l'animal après administration d'H.C.S.

Des études récentes ont montré qu'H.C.S. est bien à l'origine de cette rétention d'azote, potassium et phosphore et de cette excrétion accrue de calcium [54].

Son action complexe sur le métabolisme maternel est avant tout anabolique général proche de celle de l'H.G.H., ce qui explique peut-être l'absence d'augmentation des taux d'H.G.H. au cours de la grossesse. Les grandes quantités de cette hormone, faiblement mais véritablement anabolique, préviennent ce recours à la glande pituitaire. C'est ainsi qu'on a rapporté un développement de la grossesse chez des hypophysectomisés [63]. Si elle n'a pas d'effet direct sur la croissance linéaire du squelette fœtal, elle entraîne une rétention azotée, libère les acides gras à partir des graisses de réserve source d'énergie d'appoint ou remplacement des glucides [54], s'oppose à l'action de l'insuline sur l'oxydation des glucides, inhibe l'utilisation maternelle du glucose (état de « diabète physiologique ») afin d'alimenter le fœtus en glucose non oxydé.

EXPLORATION

A) METHODES

Bien que la concentration plasmatique de H.C.S. soit 1 000 fois plus élevée que celle des autres hormones au cours de la grossesse, il est nécessaire pour l'évaluer de réaliser un dosage radio-immunologique. Ceci a été rendu possible grâce à l'isolement et à la purification de cette hormone. Les résultats sont donnés en microgrammes par ml de plasma.

Néanmoins, certains problèmes ne sont pas encore résolus :

— Il n'existe pas d'étalon international convenable.

— Chaque auteur a utilisé cette technique avec des variantes.

En outre, il existe une réaction croisée avec l'hormone de croissance qui pose peu de problème en fait, car H.G.H. réagit faiblement aux anticorps anti-H.C.S., le taux d'H.C.S. est 1 000 fois supérieur à celui d'H.G.H., et en effectuant les dosages radio-immunologiques à des dilutions élevées, on rend H.G.H. négligeable vis-à-vis de l'anticorps anti-H.C.S.

1. **Principes de la méthode :** Le principe de la méthode repose sur la compétition au niveau d'un anticorps spécifique, entre l'hormone à doser et une hormone traceuse radio-active. On admet d'après le principe de la dilution isotopique que l'hormone marquée réagit de façon équivalente à l'hormone non marquée que l'on cherche à doser. Après incubation du sérum à doser, en présence de l'anticorps et de l'hormone traceuse, on sépare la fraction libre de la fraction liée à l'anticorps. Le rapport de l'activité de la fraction liée sur la fraction libre permet la lecture sur une courbe étalon.

Tous les auteurs cités ont réalisé le dosage de H.C.S. par cette technique radio-immunologique avec des variantes. Les différences portent sur l'origine et le degré de pureté de l'extrait placentaire utilisé comme étalon, sur des modalités de marquage de l'hormone traceuse et sur la méthode de séparation de l'hormone libre du complexe antigène-anticorps.

2. **La technique :** Nous ne décrirons que la technique utilisée dans nos recherches : celle du Centre Radio-Chimique d'Amersham (Angleterre). La trousse délivrée par ce centre permet un dosage radio-immunologique de H.C.S. plasmatique rapide, simple et précis. Les résultats obtenus se situent entre 0.02 μg/ml et 10 μg/ml.

Suivant la date du dosage, les protocoles varient mais sont codifiés et les réactifs identiques. Il y a donc trois séries de procédés :

— procédé A de 1,5 à 10 µg/ml pour le 3e trimestre et une partie du second.
— procédé B de 0,25 à 1,5 µg/ml.
— procédé C de 0,02 à 0,5 µg/ml.

Ces deux derniers procédés étant pour les 1er et 2e trimestres. Cette présentation sous 3 formes, permet d'étudier les taux d'H. C.S. plasmatique sans problème de dilution, puisque pré-établies.

Cette trousse est donc d'utilisation simple et peut être utilisée pendant 6 à 8 semaines après la réception.

Nous ne reviendrons pas sur le principe du dosage, mais sur ses particularités :

— La séparation des anticorps liés et de la fraction libre, se fait par précipitation par l'éthanol.

B) LES RESULTATS NORMAUX

Les taux sont variables selon les auteurs. Pour le Centre d'Amersham, sela dépend de 2 facteurs :

— Tout d'abord des variations biologiques, reflètant les différences de poids entre mères et fœtus pour des dosages à des âges de grossesses identiques. Pour réduire ces sources d'erreur. il serait bon de se baser sur la race et le milieu.

— La deuxième source de variation se situe au niveau de la méthode elle-même, soit par erreur, soit par différence d'utilisation. Une attention soigneuse et l'utilisation des trousses, devraient réduire le nombre d'erreur.

Actuellement il est encore impossible de donner un taux normal de base de H.C.S. au cours de la grossesse. L'H.C.S. est décelable dès la 5e semaine : 25 nanogrammes (Spellacy, 1966) [134] et tous les auteurs sont d'accord sur le fait que les taux augmentent au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse. Elle croît rapidement à partir de la 24e semaine, pour atteindre un maximum autour de la 36e, 38e semaine.

Pour certains auteurs, les taux restent en plateau jusqu'à la 40e semaine pour chuter ensuite, alors que d'autres auteurs pensent qu'H.C.S. décroît dès la 38e semaine.

Dans les dernières semaines, les valeurs individuelles montrent un très grand étalement. Bien que chaque femme enceinte ait une courbe au-dessus ou au-dessous de la moyenne, les pics sont relativement uniformes et similaires par rapport à la moyenne.

H.C.S. disparaît rapidement après la délivrance, pour certains auteurs en 2 heures, pour d'autres en 12 à 24 heures [54].

Au premier trimestre, l'écart entre valeurs normales et valeurs péjoratives est assez réduit (moins de 1 µg/ml) ce qui rend difficile l'interprétation. Mais à la fin du premier trimestre, l'écart devient significatif (1 à 3 µg/ml). Les taux d'H.C.S. reflètent mieux le développement ovulaire au premier trimestre que les stéroïdes urinaires, car la production d'H.C.S. est uniquement trophoblastique et non influencée par le corps jaune [58].

Au deuxième et troisième trimestres, des valeurs normales et régulièrement croissantes reflètent une fonction placentaire intacte.

Les déviations standards sont assez importantes. L'intervalle de confiance de + ou — 2 déviations standards (D.S.) est à ce moment-là de + ou — 50 % de la valeur moyenne, ce qui est le cas dans les dosages des hormones stéroïdes urinaires et plasmatiques.

TAUX PLASMATIQUES D'H.C.S., POIDS DU PLACENTA ET POIDS DU FŒTUS

Le parallélisme entre les courbes représentant l'évolution des valeurs d'H.C.S. plasmatique maternelle et du poids placentaire suggère l'existence d'un certain rapport entre H.C.S. et poids placentaire. Pourtant, ces relations ont été discutées [127] [134] ou affirmées [124].

Saxena et coll. ont en effet rapporté (1969) [125] que l'analyse statistique révélait une corrélation hautement significative entre le taux d'H.C.S. plasmatique et la masse placentaire ($r = 0{,}89 \pm 0{,}01$) sauf dans le cas de grossesses géméllaires.

Haour et coll. [22] ont dosé H.C.S. chez 25 expectantes, retenues précisément parce qu'elles n'étaient pas en travail. Le placenta a été pesé après l'accouchement. Le coefficient de corrélation linéaire entre H.C.S. plasmatique et le poids placentaire obtenu est de 0,38, donc un peu plus élevé que celui de Sciarra, mais bien plus faible que celui rapporté par Selenkow.

Ainsi, les relations entre poids placentaire et H.C.S. plasmatique étudiées selon cette méthode ne sont pas évidentes [22]. Cela est sans doute dû au fait que le fonctionnement placentaire est déjà perturbé chez les expectantes.

Cependant, on ne manque pas d'être frappé par le fait que le poids placentaire et H.C.S. plasmatique varient dans le même sens par rapport à la normale, selon qu'il s'agit de grossesse diabètique ou de grossesse avec insuffisance placentaire.

La corélation entre H.C.S. plasmatique et le poids du fœtus est moins évidente en raison de la faible action directe d'H.C.S. sur la croissance (elle est indirecte par son action sur le métabolisme général de la mère), mais aussi en raison des multiples facteurs entrant en jeu dans la croissance du fœtus [61].

RELATIONS AVEC LES AUTRES HORMONES AU COURS DE LA GROSSESSE

L'évolution des taux plasmatiques d'H.C.G. et d'H.C.S. au cours de la grossesse revêt une allure tout à fait distincte : énorme

sécrétion d'H.C.G. en début de grossesse alors que les taux d'H.C.S. sont à peine détectables. Ultérieurement, la sécrétion d'H.C.S. devient de plus en plus importante, alors que celle d'H.C.G. diminue. Etant donnée l'action lutéinisante de H.C.G., seule action connue, tout se passe comme si son rôle consistait à asurer l'implantation et la survie de l'œuf fécondé [22]. Ceci assuré, le placenta modifie l'orientation de sa production en favorisant H.C.S., jusqu'à la fin de la grossesse. Grâce à son action sur le métabolisme intermédiaire de la mère, son rôle semble alors être de favoriser le développement du fœtus.

Tableau III

Valeurs moyennes d'H.C.S. plasmatique à terme

	H. C. S. Maternel (µg/ml)
Kaplan et Grumbach (1965)	5,6
Beck et coll. (1965)	25,0
Frantz et coll. (1966)	2,0 - 9,0
Spellacy et coll. (1966)	10,8
Samaan, Yen et coll. (1966)	3,3
Schalch et coll. (1967)	5,4
Beck et Daughaday (1967)	1,15
Wool (1967)	9,7
Saxena, Repetoff et coll. (1968)	19,8
Grumbach et coll. (1968)	3,7
Selenkow et coll. (1969)	6,8
Cohen, Haour, Bertrand et Dumont (1969)	8,4

Tableau IV

Valeurs plasmatiques d'H. C. S. (Haour, Cohen, Bertrand)

	Nombre de valeurs	Valeurs normales d'H. C. S. (µg/ml)
Avant la 10e semaine	4	0,47 ± 0,28
13e - 18e semaine	6	1,99 ± 0,55
19e - 22e semaine	5	2,51 ± 0,42
23e - 24e semaine	5	3,14 ± 0,28
25e - 26e semaine	6	5,22 ± 0,91
27e - 28e semaine	6	7.60 ± 2,05
29e - 30e semaine	4	8,29 ± 0,60
31e - 32e semaine	6	8,89 ± 0,40
33e - 35e semaine	7	9,56 ± 0,43
36e - 38e semaine	8	9,87 ± 1,18
39e - 40,5e semaine	9	8,43 ± 1,18

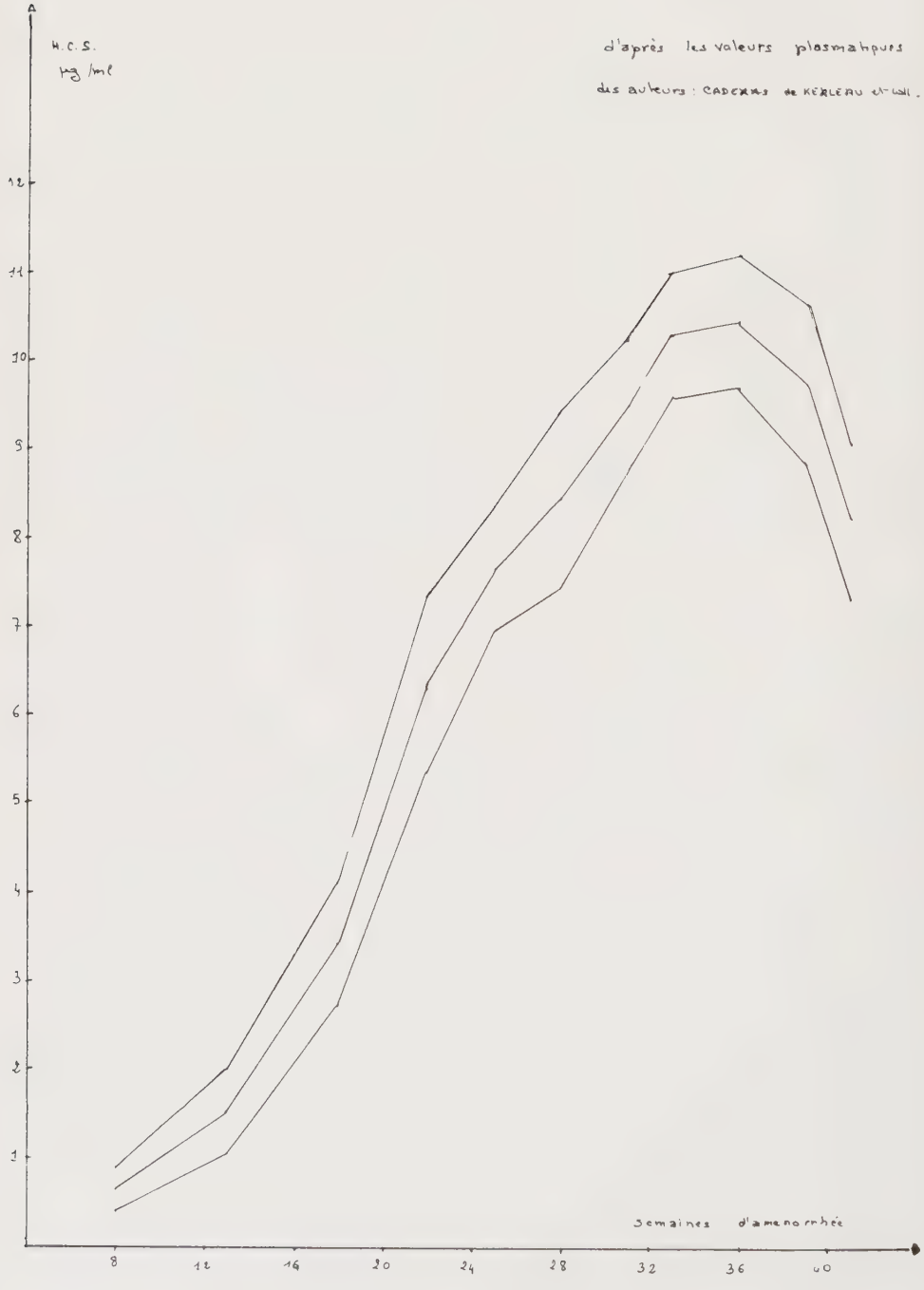
TABLEAU V

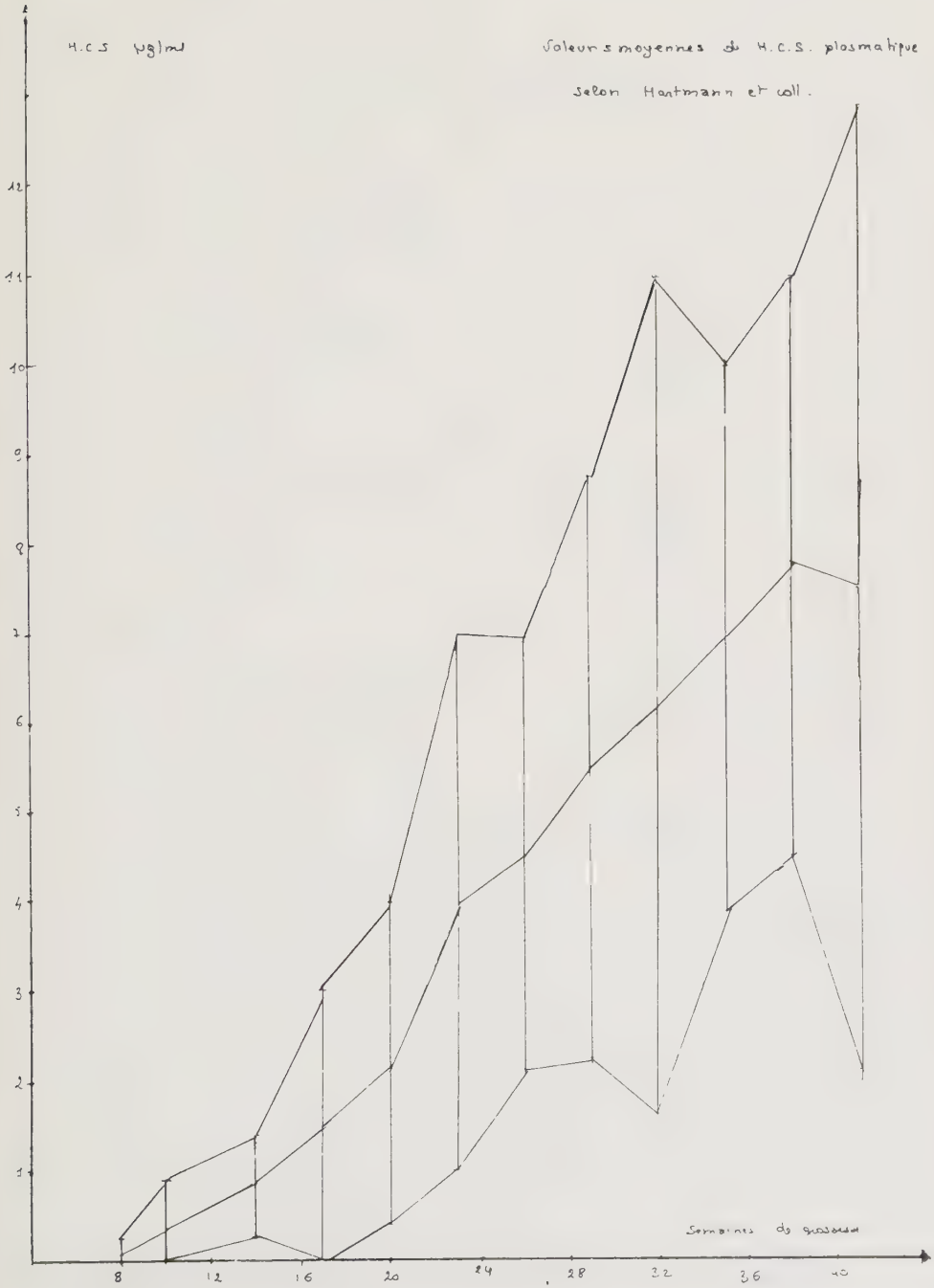
Valeurs plasmatiques d'H. C. S.

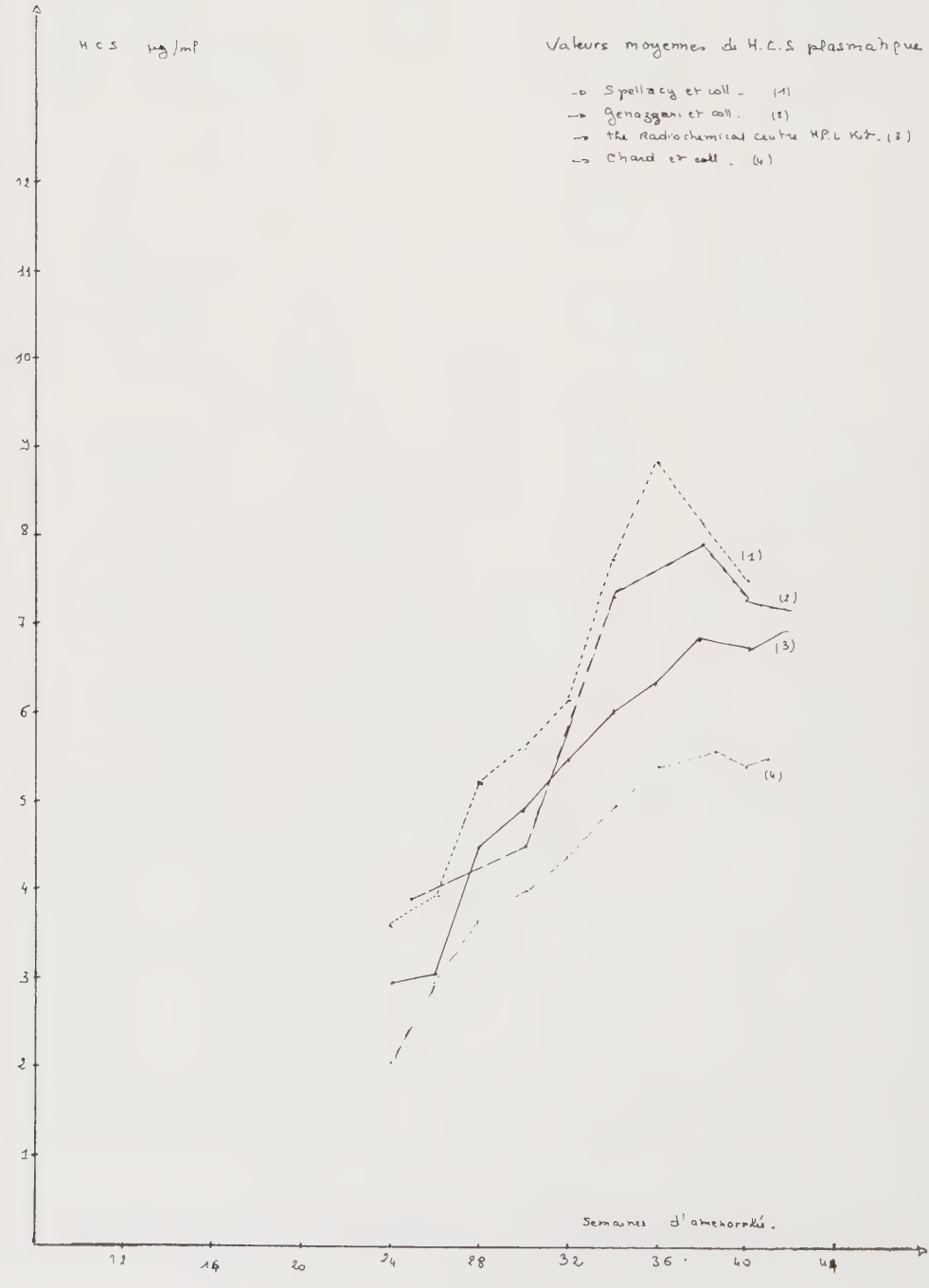
(CADERAS DE KERLEAU, CRASTES DE PAULET, GARDET, THIBAUD)

Intervalle	Date moyenne	Valeur moyenne H. C. S. (en µg/ml)	Dev. std.	Nbre de dosages
6e à 10e semaine	8e semaine	0,66	± 0,27	13
11e à 15e semaine	13e semaine	1,51	± 0,43	25
16e à 20e semaine	18e semaine	3,42	± 0,69	13
21e à 23e semaine	22e semaine	6,36	± 1,00	5
24e à 26e semaine	25e semaine	7,62	± 0,77	10
27e à 29e semaine	28e semaine	8,43	± 1,00	12
30e à 32e semaine	31e semaine	9,49	± 0,74	12
33e à 34e semaine	33e semaine	10,30	± 0,69	14
35e à 37e semaine	36e semaine	10,46	± 0,75	18
38e à 40e semaine	39e semaine	9,73	± 0,90	7
40e à 42e semaine	41e semaine	8,22	± 0,92	22

H.C.S.
µg/ml.
d'aprés les valeurs plasmatiques
des auteurs : HAOUR . COHEN et BERTRAND
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
8
12
16
20
24
28
32
36
40
Semaines d'aménorrhée


H.C.S.
µg/ml
d'après les valeurs plasmatiques
des auteurs : CADENAS de KERLEAU et coll.
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Semaines d'aménorrhée
8
12
16
20
24
28
32
36
40


H.C.S µg/ml
Valeurs moyennes de H.C.S. plasmatique
selon Hartmann et coll.
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
8
12
16
20
24
28
32
36
40
Semaines de grossesse


H C S µg/ml
Valeurs moyennes du H.C.S plasmatique
Spellacy et coll. (1)
Genazzani et coll. (2)
the Radiochemical centre H.P.L Kit. (3)
Chard et coll. (4)
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
(1)
(2)
(3)
(4)
Semaines d'aménorrhée.
12
16
20
24
28
32
36
40
44

APPLICATIONS PATHOLOGIQUES

La plupart des explorations fœtales et placentaires, consistent en des dosages dans le plasma ou les urines de la mère, de substances produites par le complexe fœto-placentaire :

— hormones stéroïdes, œtrogènes et progestérone.

— hormones peptidiques, H.C.G. et H.C.S.

— enzymes, oxytocinase et phosphatases alcalines.

En pratique, les substances les plus communément dosées, sont les œstrogènes urinaires des 24 heures, en particulier l'œstriol qui est quantitativement le plus important. La production d'œstrogènes durant la grossesse dépend à la fois, du placenta et du fœtus. Son dosage donc a l'avantage théorique d'explorer à la fois placenta et fœtus. Toutefois, il est à noter que la majorité des menaces fœtales ont une origine placentaire, il serait donc d'un grand intérêt d'explorer la fonction placentaire par des tests qui intéressent cet organe seul.

Les critères d'un bon test de la fonction placentaire sont les suivants :

1° La substance dosée n'apparaîtra seulement qu'au cours de la grossesse, avec une contribution maternelle limitée à la clearance et à l'excrétion (pour les œstrogènes, il y a contribution maternelle à la sécrétion).

2° Les taux ne montreront pas d'importantes variations de jour en jour.

3° La demie-vie sera suffisamment courte, afin qu'il n'existe qu'un laps de temps bref, entre un ralentissement de la synthèse et une chute des taux.

4° Les techniques de mesure seront précises, applicables à un grand nombre d'échantillons, et rapides, de sorte que les résultats puissent être transmis au clinicien dans les heures qui suivent.

L'exploration de H.C.S. obéit à tous ces critères :

— H.C.S. n'est produite que pendant la grossesse. La réaction croisée avec H.G.H. est négligeable dans ces circonstances.

— Bien que chez quelques sujets, il puisse y avoir des variations dans les taux, la fluctuation journalière est considérablement moindre que pour l'œstriol urinaire par exemple. Les fluctuations observées ne suivent aucun rythme; les échantillons recueillis à différents moments de la journée ou de la nuit, donnent des résultats similaires.

— La demie-vie d'H.C.S. étant de 10 à 20 mn, une chute dans la synthèse soit par un dommage placentaire, soit par une insuffisance placentaire, conduira à une chute rapide des taux circulants.

— Enfin, la technique de dosage radio-immunologique, peut nous l'avons vu, être à la fois précise, applicable à un grand nombre d'échantillons, et rapide, ceci grâce aux « trousses ».

Donc H.C.S. est un indice de la fonction placentaire de grand intérêt (Saxena [125], Josimovich [85], Singer [133] Spellacy [136 - 137 - 138], Varma [150], Genazzani [47]).

I. — METRORRAGIES DU PREMIER TRIMESTRE

A) **Menace d'avortement :**

Sur le plan clinique, il est le plus souvent impossible de distinguer entre ces grossesses menacées, celles qui parviendront à terme, de celles aboutissant à un avortement. Le diagnostic ne peut être sûr qu'après quelques jours de surveillance. De nombreux tests ont été décrits pour aider à faire cette distinction importante, dont le dosage d'H.C.S. (Genazzani et coll. [45-46], Saxena et coll. [125], Singer et coll. [133], Haour et coll. [57], Spona et Janisch [141]).

Niven et coll. [110] ont étudié la valeur pronostique des taux d'H.C.S. chez les femmes qui présentent une métrorragie en début de grossesse, suffisamment sévère pour nécessiter une hospitalisation. Ils en ont déduit :

1° Chez les femmes ayant eu une métrorragie suivie d'un avortement, les taux d'H.C.S. circulant sont plus bas que la normale.

2° Chez les femmes ayant eu une métrorragie, avec une évolution apparemment favorable, les taux d'H.C.S. circulant, ne diffèrent pas de façon significative de la normale. Néanmoins, les taux dans la limite supérieure ont un risque fœtal moindre.

Si le taux est vraiment bas à partir de la 9e semaine, la grossesse est fortement compromise. Mais s'il existe des métrorragies avant la 9e semaine, il est possible de prévoir la suite de la grossesse par une série de dosages. Un seul dosage n'est pas significatif.

Ainsi pour Niven et coll. [110], ce test n'a de valeur que chez les femmes présentant une métrorragie en début de grossesse, et chez lesquelles il y a un doute dans le devenir à court terme.

Cependant, chez certaines femmes ayant avorté par la suite, un taux d'H.C.S. bas a été trouvé avant la survenue de la métrorragie. Ces auteurs pensent que tout traitement est inutile, quand le taux d'H.C.S. est bas, et recourent même, sauf dans quelques cas particuliers, primipares âgées ou stérilité, à un curetage dans les plus brefs délais.

Dans les études antérieures, les divers auteurs sont moins catégoriques et pensent qu'un taux bas inférieur au tiers de la normale n'est pas d'un bon pronostic, mais si après traitement les taux d'H.C.S. remontent, la grossesse pourra peut-être arriver à son terme.

En raison de l'insuffisance des autres moyens d'investigation, en particulier de H.C.G. urinaire (demie-vie trop longue, temps nécessaire à la réalisation de ce dosage, réaction croisée avec L.H., infidélité de la réponse), le dosage de H.C.S. semble donc particulièrement intéressant. Les taux d'H.C.S. plasmatique seront donc déjà abaissés alors que ceux d'H.C.G. seront encore normaux.

Lorsque les taux plasmatiques d'H.C.S. augmentent peu entre deux dosages, cela traduit un fonctionnement médiocre du placenta, faisant craindre un avortement.

Une chute brutale d'H.C.S. plasmatique traduit l'imminence de l'avortement. Un traitement adéquat permet parfois un redémarrage de la grossesse, ce qui se traduit par un retour à la normale du taux d'H.C.S. [63].

Il faut noter cependant qu'une certaine prudence doit être de règle dans l'interprétation de ce dosage : Il a été vu en effet le peu de variations d'H.C.S. plasmatique lors de la mort rapide du fœtus (avortement thérapeutique par injection saline intra-amniotique) [73].

De plus nous n'avons pas trouvé d'étude de l'H.C.S. au cours des avortements chromosomiques.

B) **Grossesse ectopique :**

Peu de dosages ont été effectués, mais Niven et coll. [110] n'ont pas trouvé de résultats très différents de la normale (dosages au cours de 12 grosses ectopiques [110].

C) **Maladies du trophoblaste :**

Il est intéressant de réaliser ce dosage dans la môle hydatiforme et le choriocarcinome, en particulier lorsque le dosage de cette hormone est couplé avec celui de H.C.G.

Pour certains cas, les auteurs constatent l'absence d'élévation du taux plasmatique d'hormone chorionique somatomammotrophique [52-124-78-123-125] d'une semaine à l'autre, alors qu'H.C.G. atteint des taux très élevés [63-123].

Cette dissociation est presque toujours pathognomonique de grossesses môlaires ou de choriocarcinome [22].

Pour d'autres auteurs, une diminution d'H.C.S. associée à une prolanurie élevée, a été notée dans le cas de môle hydatiforme [18].

De toute façon pour tous les auteurs, une diminution du rapport H.C.S./H.C.G. a un intérêt diagnostique certain [48].

II. — TOXEMIE GRAVIDIQUE ET HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE

Les dosages d'H.C.S. sont le reflet du degré de gravité de la maladie. Tant que la courbe est croissante, le pronostic fœtal est bon, même si les valeurs trouvées sont basses (Cohen et coll. [26], Hartmann et coll. [58], Josimovich et coll. [85], Caderas de Kerleau et coll. [18], Humphrey Ward et coll. [65]).

Mais si la courbe n'est pas ascendante, le pronostic fœtal est alors réservé. Toutefois, la « zone de danger » diffère selon les auteurs :

— 4 µg/ml pour Spellacy [135].

— 5 µg/ml pour Haour [57] ; ceci correspondant à 50 % du taux normal du 3e trimestre.

— une chute de plus de 50 % entre deux dosages pour Saxena [125]. Dans ce cas le fœtus doit être extrait rapidement par césarienne, afin de le soustraire à l'insuffisance placentaire ainsi objectivée.

Cependant pour Letchworth et Chard [97], bien que la moyenne soit plus basse que la normale, les taux les plus bas ont un pronostic moins sévère que les taux les plus élevés en état de pré-éclampsie. Ceci peut s'expliquer par l'augmentation de la masse placentaire [20].

Ceci semble en contradiction avec les résultats d'Humphrey Ward [65], qui trouve des taux inférieurs à la normale en cas d'hypertension artérielle essentielle, à toutes les périodes de la grossesse. Mais cela ne préjuge en rien le devenir de la grossesse, puisqu'avec des taux similaires, certaines grossesses arrivent à terme et d'autre à la mort du fœtus in utéro.

III. — DIABETE

L'action diabètogène d'H.C.S. explique les taux élevés obtenus (souvent multipliés par 2 [22]) dans les pré-diabètes et les diabètes sucrés au cours du troisième trimestre, au moment où la sécrétion d'H.C.S. est la plus importante. Ces résultats confirment ceux présentés par Saxena et coll.,[123-124-125]. Dans les diabètes compliqués d'hypertension les taux sont bas [24]. Les diabètes instables avec accidents céto-acidosiques montrent des valeurs d'H.C.S. très élevés [25]. Les morts fœtales chez les diabétiques comme chez les autres, correspondent à des chûtes brutales ou à des taux situés dans la zone de danger fœtal.

Une étude récente a montré que les taux les plus élevés étaient trouvés chez les sujets dont les besoins en insuline durant la grossesse étaient les plus élevés. Ceci est compatible avec le fait qu'H.C.S. représente le plus grand facteur diabètogène [20].

Dans les obésités gestationnelles, Caderas de Kerleau et coll. [18] n'ont trouvé que des valeurs normales.

Les taux d'H.C.S. reflètent la valeur fonctionnelle de la masse placentaire active et non le poids du placenta (qui est ici toujours augmenté), et seule l'allure de la courbe de surveillance a une valeur pronostique.

IV. — CHEZ LES CARDIAQUES

La courbe est nécessaire à la surveillance de par le risque d'hypertension artérielle, d'hypotrophie et de menace d'avortement [18].

V. — DANS LES PYELONEPHRITES GRAVIDIQUES

Le dosage d'H.C.S. n'a d'intérêt que s'il existe une pathologie à retentissement placentaire [18].

VI. — LORS D'HEPATOSE CHOLOSTATIQUE

Le dosage est de peu d'intérêt tant que l'on ne connaîtra pas le rôle du foie dans le métabolime d'H.C.S. Les valeurs relevées sont normales ou élevées [18].

VII. — IMMUNISATION RHESUS ET HYDRAMNIOS

Ici les avis sont partagés. Selenkow dit n'avoir pas trouvé de corrélation entre l'incompatiblité Rhésus et la fonction sécrétoire du placenta. Samaan (1968) [120] a trouvé deux valeurs normales et une basse.

Pour Caderas de Kerleau et coll. [18], l'intérêt pronostique du dosage d'H.C.S. dans les immunisations rhésus est très limité [23] [27] ; seule une chute importante sera de mauvaise augure. L'intérêt diagnostique de taux très élevé en cas d'anasarque fœto-placentaire n'est pas encore prouvé [46].

Quant à l'étude faite à Amersham, les taux d'H.C.S. sont sensiblement normaux ou même à la limite supérieure de par une masse placentaire anormalement importante. Donc le fœtus court un risque lors de taux bas, mais lors d'ascension rapide durant le 2e trimestre, il faut craindre un anasarque fœto-placentaire [133] [20] ou un hydramnios.

Cependant pour Caderas de Kerleau et coll. [18] dans les hydramnios, même en dehors de l'immunisation rhésus, la tare vasculaire entraîne un hypofonctionnement placentaire et une transudation de liquide amniotique. Cet hypofonctionnement se traduit par des taux bas d'H.C.S., mais le pronostic est fœtal et reste basé sur les tests de viabilité fœtale.

VIII. — PLACENTA PRAEVIA

Il existe une nette diminution du taux plasmatique d'H.C.S., mais son importance est variable. Elle est fonction du degré de réduction de la taille et du fonctionnement du placenta.

Pour Caderas de Kerleau et coll. [18], des valeurs basses ou des chutes brutales des taux d'H.C.S. dans les hémorragies des placentas bas insérés, traduisent une insuffisance de sécrétion placentaire, dûe à l'ischémie et donc une menace fœtale [22] [46]. Des taux très bas ou une baisse brutale entre deux dosages, permettent de poser une indication fœtale d'interruption de grossesse si la viabilité est atteinte (alors qu'habituellement l'indication est maternelle basée sur l'intensité de la spoliation sanguine), et de donner ainsi plus de chance de survie à l'enfant toujours fragile.

IX. — GROSSESSES GEMELLAIRES

Dans les grossesses multiples, les taux d'H.C.S. sont toujours augmentés et proportionnels au nombre de fœtus. Car l'augmentation du poids du placenta est parallèle à l'augmentation de la masse placentaire active (en cas de placenta sain bien entendu) [14] [22] [85].

Ceci peut être d'un intérêt considérable dans les grossesses obtenues par les inducteurs de l'ovulation.

X. — PREMATURITE ET POSTMATURITE

Le dosage d'H.C.S. ne peut laisser présager un accouchement prématuré. Les résultats rapportés par Humphrey Ward et coll. [65] sont de 50 % en valeurs normales et 50 % en valeurs basses tardivement.

Par contre, en cas de terme dépassé les résultats sont variables. Selon les auteurs, Genazzani et coll. (1972) [47] ont trouvé un taux normal dans des grossesses prolongées, sans signes de postmaturité ni de souffrance fœtale, et des taux significativement plus faibles en cas de postmaturité vraie et de souffrance fœtale. Ils ont insisté sur la baisse du taux d'H.C.S. dans les jours précédant l'accouchement et surtout pendant celui-ci.

Il faut savoir que des valeurs normales peuvent être dues simplement à une erreur dans le calcul de la date du terme; à plus forte raison lors de valeurs élevées qui sont beaucoup plus en rapport avec une grossesse de 8 mois.

Par contre, il existe des difficultés de par la dispersion des valeurs normales au voisinage du terme [26].

Donc seuls seront à prendre en considérations des taux bas ou une chute brutale par rapport à des taux antérieurs (inférieurs à 50 % de la valeur initiale), qui traduisent une insuffisance placentaire [22] [46] [125].

Mais l'indication d'évacuation reste basée sur l'apparition de méconium amniotique, sur la chute de l'œstriolurie et l'enregistrement cardiaque externe.

XI. — HYPOTROPHIE FŒTALE

Son dépistage est d'un grand intérêt, quand on sait qu'elle expose le nouveau-né qui en est atteint à des troubles métaboliques graves (dont l'hypoglycémie), qui peuvent être les prémices d'atteintes neurologiques ultérieures [58].

L'étiologie en est variable. Il existe souvent une toxémie gravidique, mais dans un grand nombre de cas on ne trouve pas d'anomalie gestationnelle autre que l'hypodéveloppement fœtal. Cette hypotrophie fœtale s'accompagne d'un hypodéveloppement placentaire. Le rapport pondéral entre le fœtus et le placenta est iden-

lique à celui des enfants à terme (alors qu'il est plus faible dans les accouchements prématurés).

L'hypotrophie fœto-placentaire peut évidemment être soupçonné au cours de l'examen clinique lors de retard de développement du contenu utérin (hauteur utérine inférieure à 2 cm par rapport à la normale et à l'âge de la grossesse). Mais cette appréciation semble pécher par excès, et bien des femmes enceintes considérées comme présentant des signes cliniques d'hypotrophie fœtale accouchent à terme d'enfants normaux.

Le diagnostic sera donc étayé par :

— le dosage de l'œtriol pour la vitalité fœtale;

— le dosage d'H.C.S. pour la vitalité placentaire. Lors d'hypotrophie fœtale, les dosages effectués entre la 20e et la 40e semaine sont inférieurs à la valeur moyenne, soit dans la zone faible, soit même en dessous de la « limite de confiance ». « Cette limite de confiance » correspond au cours des derniers mois de la grossesse à la zone de « danger fœtal » définie par Spellacy [135] (taux inférieurs à 4 µg/ml) ;

— la comparaison entre H.C.S., prégnandiol et œstrogènes urinaires. La valeur pronostique du dosage de H.C.S. semble supérieure à celle des stéroïdes urinaires. Hartman [58] a montré que sur 18 enfants hypotrophiques, c'est-à-dire un poids de naissance au-dessous du 10e percentile de la courbe de Lubchenco. Sur ces 18 cas :

— 12 dosages de H.C.S. étaient en dessous de la « limite de confiance »,

— 12 prégnandiols dosés étaient dans les limites normales,

— 8 dosages des œstrogènes étaient dans la limite normale;

— les rapports après l'accouchements entre :

a) les valeurs d'H.C.S. plasmatique maternel et le poids de l'enfant :

Enfant inférieur à 1 800 g : H.C.S. inférieur à 3 µg/ml,

Enfant supérieur à 2 500 g : H.C.S. supérieur à 3 µg/ml;

b) les valeurs d'H.C.S. plasmatique et le poids du placenta. Les valeurs d'H.C.S. sont d'autant plus faible que le placenta est d'un faible poids [58].

L'auteur conclue sur :

— *l'intérêt du dosage d'H.C.S.* dans les grossesses pathologiques et dans les cas de retard de développement *in utero*. Dans ce cas, le dosage de H.C.S. entre la 32e et la 38e semaine permet d'écarter dans un certain nombre de cas le risque d'hypotrophie fœtale à la naissance (H.C.S. supérieur à la valeur moyenne), et de ne diriger vers les centres spécialisés que les grossesses à « haut risque ». Le risque étant considérable lors de dosages de H.C.S. inférieurs à 3 µg/ml;

— *l'avantage de ce dosage* de ne pas être strictement lié à l'âge gestationnel comme celui des œstrogènes urinaires. Il existe en effet un plateau vers 7 µg/ml à partir de la 34e semaine;

— *la possibilité de par ce dosage* de distinguer en cas de retard de développement utérin une prématurité et une hypotrophie fœto-placentaire.

L'hypotrophie ovulaire est de cause placentaire par insuffisance vasculaire primitive ou secondaire, et les taux d'H.C.S. en sont le reflet le plus fidèle. C'est sur cette donnée que se fonde le traitement de l'hypotrophie par l'administration de vaso-dilatateurs, avec la remontée habituelle des taux de H.C.S. au cours du traitement.

XII. — MORT DU FŒTUS *IN UTERO*

Dans ce cas, les taux plasmatiques d'H.C.S. chutent rapidement quelle que soit la cause de la mort : diabètes compliqués, maladies hypertensives, décollement placentaire, fœtus hypotrophique. Dans certains cas, la chute du taux d'H.C.S. plasmatique est amorcée bien avant que les bruits du cœur ne s'éteignent [125].

Cependant, Samaan (1968) a rapporté que sur 3 toxémies gravidiques avec mort du fœtus, il a obtenu les valeurs d'H.C.S. suivantes : une normale, une élevée, et une basse [121]. En cas de mort rapide du fœtus (telle qu'elle survient par exemple après injection saline intra-amniotique lors d'un avortement thérapeutique), le dosage d'H.C.S. plasmatique a peu d'intérêt. Les valeurs de la mère restent en effet inchangées alors que la mort du fœtus remonte à 12 ou 36 heures [73].

Au contraire, le taux urinaire d'œstriol chute brutalement [50]. La production placentaire d'H.C.S., comme celle de la progestérone (si l'on en juge par les taux plasmatiques), se poursuit, ce qui prouve bien que la sécrétion d'H.C.S. n'est pas d'origine fœtale mais bien placentaire. Cette hormone ne constitue donc pas le reflet direct de l'état du fœtus, et à ce titre, elle ne remplace pas le dosage de l'œstriol urinaire.

XIII. — SOUFFRANCE FŒTALE ET ASPHYXIE NÉO-NATALE

Letchworth et Chard [97] ont étudié un groupe de patientes s'accompagnant de complications fœtales durant le travail en l'absence de tout signe anormal.

Ils ont montré que de telles complications peuvent être prévisibles grâce aux dosages en série de H.C.S.

Si un sujet en apparence normal présente lors d'une série de 3 dosages successifs des taux inférieurs à 4 μg/ml entre la 35^{e} et la 40^{e} semaine, le risque de détresse fœtale pendant le travail, ou d'asphyxie néo-natale est de 71 %. Si les taux sont supérieurs à 5 μg/ml, la fréquence de ces complications est très basse.

Ces auteurs proposent le dosage d'H.C.S. comme un examen de routine au cours des visites prénatales, d'autant plus que ce test

est simple, facile, peu coûteux et rapide, à l'inverse du dosage des œstrogènes urinaires.

De plus extrapolant leur étude, ils pensent que pour le Royaume-Uni, en une année, et pour toutes les grossesses, le dosage d'H.C.S. devrait permettre la détection avec un degré de certitude vraisemblable, de 36 000 cas de détresse fœtale.

Les atteintes fœtales en fin de grossesse, pendant le travail, sont responsables dans de nombreux cas d'anomalies mentales.

Une atteinte cérébrale étant irréversible, les auteurs attirent l'attention sur les premières causes de ces atteintes : avant, pendant et après la délivrance. Des taux bas en l'absence de tout autre signe gestationnel peuvent prévenir l'obstétricien du risque fœtal. La grossesse sera donc particulièrement surveillée, ainsi que le travail avec enregistrement des bruits du cœur fœtal, des contractions utérines et mesures du pH fœtal (Monitoring).

La moindre alerte amènera la sanction thérapeutique qui s'impose.

INTERET CLINIQUE DU DOSAGE DE L'HORMONE CHORIONIQUE SOMATOTAMMOTROPHIQUE

L'énorme sécrétion d'H.C.S., son cycle de reconstitution rapide (turn-over), la prépondérance quantitative que cette hormone détient dans les sécrétions du placenta par rapport à H.C.G. et la progestérone, autorisent à voir dans les taux plasmatiques d'H.C.S. le reflet de l'état du placenta et de sa fonction sécrétoire.

Il découle de ce que nous avons vu précédemment, que le dosage d'H.C.S. dans le sang peut avoir un intérêt certain pour l'obstétricien.

Le dosage d'H.C.S. en début de grossesse n'a d'intérêt que lors d'une menace d'avortement spontané, afin de déterminer le devenir de cette grossesse.

Au 3e trimestre, la fonction placentaire sera au premier plan, et les dosages d'H.C.S. permettront de détecter l'hypotrophie fœtale et l'insuffisance placentaire.

La mesure du taux d'H.C.S. serait même susceptible de prévoir une souffrance fœtale aiguë au cours du travail en l'absence de toute souffrance fœtale chronique antérieure [97].

De toute façon, des taux bas d'H.C.S. signent une insuffisance placentaire, qu'elle soit accompagnée ou non d'autres signes. Des taux élevés seront le plus souvent en rapport avec une augmentation de la masse placentaire, qu'il s'agisse d'une grossesse multiple, d'une immunisation rhésus ou d'un diabète.

Mais comme pour chaque individu la courbe normale est soit en dessus, soit en dessous de la moyenne, des dosages en série apportent plus d'informations. Ainsi, un taux bas peut être normal pour une patiente, et anormal pour une autre dont les taux à un moment donné ont été plus hauts. L'importance de ces variations

individuelles est axée sur une chute par rapport à un dosage antérieur.

En pratique, un taux élevé est de bon pronostic, un taux bas exige un contrôle continu. La « zone de danger » après la 35e semaine se situant à 4 µg/ml, un seul dosage inférieur ou égal à 4 µg/ml entraîne une surveillance rigoureuse. Plusieurs dosages inférieurs ou égaux à 4 µg/ml signent un risque fœtal définitif quelle que soit la clinique.

NOS TRAVAUX

I. — MATERIEL

Notre étude a porté sur 41 malades chez qui le dosage d'H.C.S. a été effectué en même temps qu'un dosage d'œstriol urinaire, ainsi qu'un dosage d'œstriol plasmatique pour 30 d'entre elles. Ceci nous a donné au total 58 mesures.

Nous avons groupé nos observations selon quatre rubriques :

1. Grossesses à haut risque par maladie maternelle.
2. Retard de croissance *in utero*.
3. Diminution des mouvements actifs du fœtus.
4. Grossesses à haut risque par antécédents obstétricaux ou grossesses précieuses.

Dans le premier groupe nous avons relevé 9 cas :

— 1 néphrite chronique avec protéinurie à 12 g (cas n° 1)

– 1 toxémie gravidique à forme néphrotique (cas n° 23)

— 1 incompatibilité Rhésus (cas n° 24)

– 3 hyperandrogénies (cas n^{os} 17, 32 et 37)

- 1 pyélonéphrite (cas n° 13)

— 2 diabètes (cas n^{os} 16 et 18).

Nous avons relevé 11 retards de croissance *in utero* diagnostiqués dans les derniers mois, parfois dès la 26^{e} semaine.

Dans 10 cas, le seul signe anormal est une diminution des mouvements actifs de l'enfant.

Dans 14 cas il s'agissait de grossesses à haut risque par antécédents obstétricaux :

— 1 hématome rétroplacentaire à la première grossesse (cas n° 5).

— 2 morts *in utero* du fœtus à la première grossesse (cas n^{os} 7 et 28).

— 4 prématurés ou dysmatures au cours des grossesses précédentes, ou prématurés décédés (cas n^{os} 17, 27, 30 et 31).

— 1 souffrance fœtale ayant entraîné des séquelles (cas n° 33).

— 8 fausses couches (cas n^{os} 4, 6, 14, 19, 20, 26, 32 et 38).

Nous y ajoutons une grossesse précieuse chez une primipare âgée (cas n° 36).

Enfin nous mettrons à part une grossesse môlaire évacuée à 4 mois 1/2 (cas n° 41).

La somme de ces observations est supérieure à 41, car certaines malades se retrouvent en plusieurs rubriques.

Nous avons préféré présenter nos observations sous forme de tableaux afin d'en faciliter l'étude.

La répartition de nos mesures en fonction des semaines d'aménorrhée s'effectue comme suit :

12 - 13 semaines : 1 dosage
14 - 25 semaines : 0 dosage
26 - 27 semaines : 1 dosage
28 - 29 semaines : 4 dosages
30 - 31 semaines : 4 dosages
32 - 33 semaines : 9 dosages
34 - 35 semaines : 7 dosages
36 - 37 semaines : 15 dosages
38 - 39 semaines : 12 dosages
40 - 41 semaines : 5 dosages

Il est à noter que dans nos observations, il n'existe pas de population normale de référence.

Toutefois ayant utilisé la méthode du Centre d'Amersham, (Chard [20]), nous avons adopté leurs valeurs.

II. — METHODES

La méthode que nous avons utilisée, est celle du Centre d'Amersham sans aucune modification. Nous avons rapporté cette méthode au chapitre « exploration ».

Nous avons ébauché une étude dynamique par des mesures répétées, ceci dans 13 observations : 2 mesures dans 9 observations, 3 mesures dans 4 observations.

Les prélèvements sanguins pour H.C.S. ont toujours été couplés à une œstriolurie des 24 heures. Le prélèvement sanguin a toujours été fait au laboratoire et n'a subi aucun transport.

Les dosages de l'œtriol plasmatique ont été effectués avec un anticorps marqué peu spécifique puisque non existant. Cette technique a été récemment améliorée.

III. — RESULTATS

Nous étudierons nos résultats sous deux aspects : d'abord nous essaierons d'établir un parallèlisme entre l'H.C.S. et le déroulement de la grossesse.

Dans un second temps, nous tenterons d'établir des corrélations entre l'H.C.S., l'œtriol urinaire et l'œstriol plasmatique.

A) **Relations H.C.S. et grossesse**

1. Etude globale.

— *Etude statique.* Nous présentons nos 58 résultats sur un tableau portant en abscisse : la durée d'aménorrhée en semaines. L'ensemble de nos cas montre, comme il est habituel, une augmentation pogressive du taux d'H.C.S. jusqu'aux environs de la 36 - 38e semaine.

Nous avons tracé les courbes correspondant à ± 2 déviations standards établies par Chard [20].

Toutes nos mesures sont situées dans la zone ainsi délimitée, à l'exception de 3 obsevations nos 26, 30 et 37).

Dans deux cas, les chiffres sont inférieurs et dans un cas supérieur à la normale. Le chiffre supérieur (9,2 à la 33e semaine, no 37) a abouti à un accouchement normal. L'élimination d'œtriol était normale.

Pour les valeurs inférieures, dans un cas (observation no 26) il s'agissait d'une grossesse cliniquement normale qui s'est accompagnée d'une élimination d'œtriol basse. Les valeurs ultérieures d'H.C.S. étaient normales. Dans le second cas (observation no 30) il s'agissait d'une grossesse pathologique avec souffrance fœtale chronique et souffrance fœtale aiguë en cours de travail.

Nous avons regroupé les observations s'accompagnant des valeurs les plus hautes et celles s'accompagnant des valeurs les plus basses.

En ce qui concerne les valeurs basses (observations no 17, 26, 30 et 35), les résultats ne sont pas homogènes puisque l'on observe deux grossesses normales et deux hypotrophies dont l'une sévère.

En ce qui concerne les valeurs hautes (observations no 1, 2, 12, 14, 36, 37) nous avons toujours observé des grossesses normales.

Il semble donc que lorsqu'on considère des valeurs isolées, une valeur basse n'est pas toujours synonyme d'anomalie, alors qu'une valeur élevée implique une grossesse normale.

— *Etude dynamique.* Les treize cas au cours desquels nous avons fait une étude dynamique sont intéressants puisqu'ils éliminent les variations personnelles qui sont importantes d'une malade à l'autre

a) *Grossesses à haut risque par maladie maternelle.*

Dans deux cas le taux d'H.C.S. a diminué.

— observation no 18. diabète correctement équilibré; césarienne systématique à la 38e semaine; enfant 2 700g.

— observation no 23. Toxémie gravidique à forme néphrotique; césarienne pour souffrance fœtale chronique; hypotrophie sévère.

Dans un cas le taux d'H.C.S. a augmenté.

— observation no 16. Diabétique césarisée systématiquement à la 37e semaine. Il faut noter que dans ce cas l'hypertrophie ovulaire

était évidente, puisque l'enfant pesait 3 500 g 5 semaines avant terme. Cette augmentation d'H.C.S. est habituelle au cours du diabète.

b) *Retard de croissance in utéro.*

Dans un cas le taux d'H.C.S. a diminué (observation n° 9), le retard de croissance a été objectivé, l'enfant pesait 2 700 g à la 39e semaine.

Dans trois cas le taux a normalement augmenté (observations nos 20, 26 et 40). Les enfants à la naissance pesaient : 4 100 g, 3 050 g et 2 650 g.

c) *Diminution des mouvements actifs du fœtus.*

Dans les deux cas le taux d'H.C.S. a normalement monté (observations nos 4 et 8). Dans les deux cas, il s'agissait d'enfants normaux qui ont simplement posé des problèmes de mécanique obstétricale.

d) *Grossesses à haut risque par antécédents obstétricaux.*

Dans deux cas le taux d'H.C.S. a diminué (observations nos 5 et 7). Il s'agissait dans le premier cas d'une malade ayant présenté un hématome rétroplacentaire, et dans l'autre cas d'un enfant mort in utéro. Les enfants étaient de petits poids : 2 900g à la 38e semaine et à la 40e semaine. Les éliminations d'œstriol étaient basses.

Dans deux cas le taux d'H.C.S. a augmenté (observations n° 6 et 31). Les antécédents étaient beaucoup moins sévères (un prématuré décédé pour l'une, deux fausses couches pour l'autre). Les enfants étaient de poids normal, compte tenu de l'accouchement prématuré à la 37e semaine.

Nous observons donc au cours de ces treize mesures répétées que l'établissement d'une courbe de l'élimination d'H.C.S. correspond à la gravité de l'état obstétrical. Une exception en ce qui concerne le diabète, au cours duquel on sait que l'hypertrophie placentaire s'accompagne d'une sécrétion accrue d'H.C.S.

2. Etude en fonction de l'étiologie.

a) *Grossesses à haut risque par maladie maternelle.*

— Néphrite chronique, (observation n° 1). Dans ce cas, à la 37e semaine le taux d'H.C.S. se situe dans une zone normale mais nettement supérieure à la courbe moyenne. La protéinurie est à 12 g. L'enfant extrait par césarienne à la 38e semaine est de poids normal (3 100 g). Il n'y avait pas de souffrance fœtale.

— Toxémie gravidique, (observation n° 23). Dans ce cas, les taux d'H.C.S. sont normaux en valeur absolue, avec une augmentation culminant à la 36e semaine. Mais une chute s'amorce à la 39e semaine et l'enfant sera extrait à la 40e semaine en état de souffrance fœtale chronique avec hypotrophie sévère (2 200 g) et un apgar à 6/10.

— Incomptabilité Rhésus, (observation n° 24). Dans ce cas, le taux d'H.C.S. est normal à la 32e semaine. La bilirubinamnie se situe déjà en zone II moyenne dans le courant du 7e mois. L'accouchement a été déclenché à la 37e semaine et l'enfant exsanguiné à la naissance. Son poids est normal pour l'âge, (2 700 g) et l'apgar à 6/10.

— Hyperandrogénie.

Dans un cas (observation n° 17), le taux d'H.C.S. à la 28e semaine se situe à la limite inférieure de la normale (— 2 déviations standards). L'accouchement prématuré à la 32e semaine n'a pu être évité. L'enfant prématuré et hypotrophique (1 500 g) est décédé au 20e jour. L'apgar était à 5/10 puis à 7/10 après réanimation.

Dans un second cas (observation n° 32), le taux d'H.C.S. se situe dans la zone normale supérieure à la courbe moyenne. Nous n'avons pu revoir la malade après la 36e semaine.

Dans un troisième cas (observation n° 37), le taux d'H.C.S. est nettement supérieur à + 2 déviations standards. L'accouchement a été normal et l'enfant d'un poids normal (3 100 g).

— Pyélonéphrite, (observation n° 13). Le taux d'H.C.S. est normal mais l'œstriolurie concomitante accuse une nette diminution. L'accouchement a eu lieu à la 43e semaine d'un enfant de 3 000 g.

— Diabète.

Dans un cas, (observation n° 16), il existe une chute d'environ 1 microgramme entre la 36e semaine et la 37e semaine, en parallèle avec une chute de l'œstriolurie. L'enfant extrait de façon systématique par césarienne à la 38e semaine pesait 2 700 g. Il y avait hypotrophie avec souffrance fœtale chronique associée.

Dans un second cas, (observation n° 16), les taux d'H.C.S. augmentent régulièrement dans la région moyenne de la courbe. L'enfant était œdématié (3 500 g à la 37e semaine).

DISCUSSION

Sur un nombre aussi réduit d'affections diverses, il est bien difficile de discuter valablement.

Par contre il est à noter que dans cette série, trois enfants sont nés en état de souffrance fœtale chronique (observations n° 23, 17 et 18). Les taux d'H.C.S. correspondants étaient soit d'emblée bas, soit secondairement bas, lorsque plusieurs dosages avaient été effectués (observation n° 23).

b) *Retard de croissance in utéro.*

Au cours des onze cas de retard de croissance in utéro qui ont été dépistés par la seule surveillance clinique, tous les résultats d'H.C.S. ont une valeur normale, à l'exception de l'observation n° 26, qui comporte trois dosages. Les deux dernières valeurs montrent une augmentation très nette et un retour à la normale. L'enfant à la naissance, 40e semaine, pèse 3 050 g.

Ces onze observations peuvent se regrouper en deux familles :

— Dans le premier groupe, le retard clinique observé en cours de grossesse a été comblé au cours des dernières semaines, et l'enfant est né avec un poids normal. Dans tous ces cas le taux d'H.C.S. est normal et augmente au cours des dosages ultérieurs.

— Dans le second groupe, le retard de croissance en cours de grossesse a été vérifié par la naissance d'un hypotrophique vrai (observation n° 23) ou d'enfants de petits poids (observations n° 9, 34, 22 et 40) mais n'entrant pas dans le cadre des hypotrophiques.

Il est intéressant de noter que dans ce groupe, les dosages normaux au départ, accusent tous une diminution ultérieure, à l'exception de l'observation n° 40, où le taux augmente alors que l'enfant est né à la 39e semaine avec un poids de 2 650 g. Toutefois, il ne s'agissait pas là d'un phénomène pathologique, car tous les enfants de cette troisième pare pesaient entre 2 600 g et 2 800 g à la naissance.

Il semble donc que le retard de croissance in utéro s'accompagne d'une baisse du taux d'H.C.S., qu'il soit la conséquence d'une affection reconnue (observation n° 23), ou qu'il constitue à lui seul toute la maladie (observations n° 9, 22 et 34).

c) *Diminution des mouvements actifs du fœtus.*

Dans les dix cas où une diminution subjective des mouvements du fœtus ont conduit à une surveillance intensive, le taux d'H.C.S. a été normal ou élevé dans 9 cas. Une seule fois il a été situé à la limite inférieure de la normale (observation n° 35).

Cette diminution des mouvements n'a dans notre série aucune valeur séméiologique. En effet nous n'avons eu aucun cas d'hypotrophie ou de souffrance fœtale aiguë ou chronique, ni de prématurité.

L'observation n° 35 qui a abouti à la naissance d'un enfant de 3 500 g à la 42e semaine, a été également surveillée par un dosage quatre fois répété d'œstriol. L'œstriolurie a présenté au même moment que le dosage d'H.C.S., une chute importante suivie d'une récupération normale.

Nous n'avons pu répéter le dosage d'H.C.S. au cours des 6 semaines écoulées entre ce dosage et la naissance.

Dans notre série, la diminution subjective des mouvements fœtaux dans les dernières semaines de la grossesse, ne s'est accompagnée ni d'une chute d'H.C.S., ni d'une modification clinique.

d) *Grossesses à haut risque par antécédents obstétricaux.*

— Hématome rétroplacentaire à la première grossesse, (observation n° 5). Les taux d'H.C.S. chutent entre la 30e et la 32e semaine. L'enfant extrait par césarienne systématique à la 38e semaine (2 900 g), le sera pour souffrance fœtale chronique décelée par une œstriolurie constamment basse.

— Mort in utéro du fœtus à la première grossesse, (observation n° 7). Le taux d'H.C.S. chute, de même que l'œstriolurie entre la

32e et la 34e semaine, puis l'œstriolurie reprend des valeurs normales. L'accouchement a été normal et l'enfant de poids normal (2 900 g).

Pour l'observation n° 28, le taux d'H.C.S. est bas, mais l'accouchement ne s'est pas effectué à la clinique.

— Prématurés et dysmatures au cours des grossesses antérieures;

Dans un cas (observation n° 31), le taux d'H.C.S. montre une augmentation régulière supérieure à la courbe moyenne. L'enfant n'a posé qu'un problème de dystocie fonctionnelle à l'accouchement.

Dans le second cas (observation n° 17), le taux d'H.C.S. est nettement bas à la limite inférieure (— 2 déviations standards). L'accouchement prématuré à la 32e semaine n'a pu être évité. L'enfant pesait 1 500 g et est décédé au 20e jour.

Dans le troisième cas (observation n° 30), le taux d'H.C.S. se situe dans la « zone de danger fœtal » à la 39e semaine. L'accouchemen par césarienne pour souffrance fœtale aiguë à la 40e semaine, pose le problème d'un enfant hypotrophique, 2 460 g.

Dans le quatrième cas (observation n° 27), le taux d'H.C.S. est normal. L'accouchement a été prématuré à la 37e semaine. L'enfant était normal (2 850 g).

— Souffrance fœtale ayant entraîné des séquelles, (observation n° 33). Le taux d'H.C.S. est normal à la 39e semaine. Une césarienne a été pratiquée pour terme dépassé. L'enfant est normal (3 000 g).

— Fausses couches.

Dans quatre cas, les taux d'H.C.S. sont normaux et augmentent au cours de la grossesse (observations n° 4, 6, 20 et 26). Trois enfants sur quatre sont normaux. Un enfant (observation n° 6) est de petit poids, 2 450 g, mais l'accouchement a eu lieu à la 37e semaine.

Dans quatre autres cas, les taux d'H.C.S. sont nettement supérieurs à la moyenne (observations n° 32, 14, 19 et 38). Trois patientes ont accouché d'enfants de poids normaux. La quatrième a été perdue de vue.

A cela nous devons rajouter une grossesse précieuse chez une primipare âgée (observation n° 36). Le taux d'H.C.S. est supérieur à la courbe moyenne. La mère présentant un fibrome il fut nécessaire de césariser. L'enfant était de poid normal.

Ce groupe réuni des affections disparâtres qui dans la majorité des cas ne se reproduisent pas au cours de la grossesse actuelle. Toutefois, on peut observer que dans quatre cas, le taux d'H.C.S. est ou bas en valeur absolue, ou diminué au cours de la surveillance. Dans trois cas nous avons obtenu la naissance d'enfants pathologiques, soit dysmatures (observations n° 17 et 30) (1 500 g et 2 460 g), soit ayant présenté une souffrance fœtale chronique (observation n° 5) (2 900 g).

Dans le quatrième cas (observation n° 7), l'enfant était normal à la naissance malgré une chute d'H.C.S. Mais un intervalle de six semaines s'est écoulé avant la naissance. Pendant ce temps, H.C.S.

n'a pu être mesuré à nouveau, alors que les taux d'œstriols montaient.

Il semble donc ici aussi qu'un taux bas d'H.C.S. ou une diminution ultérieure a une valeur pronostique.

Enfin nous mettrons a part un cas de môle hydatiforme s'accompagnant d'une hyperprolanurie. Le taux d'H.C.S. était inférieur à 1 à la 12e semaine. L'absence d'hyperactivité placentaire a été retrouvée dans ce cas par de nombreux auteurs et donc la dissociation entre H.C.G. et H.C.S. est de règle.

e) *Accouchements prématurés.*

Au cours de quatre accouchements prématurés survenus à la 37e semaine, les taux d'H.C.S. ont toujours été normaux ou élevés. L'étude dynamique réalisée dans l'observation n° 6 montre une croissance normale.

Dans un cas (observation n° 17), l'accouchement prématuré à la 32e semaine intéressait un enfant hypotrophique (1 500 g). Dans ce cas, le taux d'H.C.S. était diminué.

Il semble donc que l'accouchement prématuré en dehors de toute autre pathologie ne s'accompagne pas d'une diminution d'H.C.S., ce qui est logique puisqu'il n'y a pas en général d'anomalie fonctionnelle placentaire.

f) *Terme dépassé.*

Trois de nos parturientes ont accouché à la 43e semaine. L'accouchement s'est déclenché spontanément dans deux cas (observations n° 11 et 13). Pour la troisième, nous avons préférer effectuer une césarienne pour grossesse précieuse (observation n° 33). Les taux d'H.C.S. sont situés au-dessus de la courbe moyenne. Nous n'avons donc pas retrouvé la diminution habituelle en fin de grossesse. Les enfants n'ont présenté aucune souffrance in utéro par dépassement de terme. On peut penser que le taux normal et le bon état des enfants marque l'absence de sénescence placentaire.

B) **Relations H.C.S. et œstriol.**

Toutes nos observations comportent un dosage de l'œstriolurie, le plus souvent répété de une à huit fois, afin d'établir une courbe. Dans trente de nos observations nous avons également mesuré le taux d'œstriol plasmatique.

Nous avons essayé d'établir des corrélations dans les groupes où le taux d'H.C.S. paraît avoir une bonne signification pronostique : dans les deux cas opposés, de taux d'H.C.S. élevés, et de taux d'H.C.S. bas.

a) *Diminution du taux d'H.C.S. en valeur absolue, (observation n° 17, 26, 30 et 35), ou en valeur relative (observations n° 5, 7, 9, 18 et 23), au cours de deux à trois dosages.*

Au cours de ces neuf observations, nous avons observé une bonne corrélation entre H.C.S. d'une part, œstriol d'autre part.

Pour l'élimination de l'œstriol urinaire, l'anomalie se manifeste soit par des taux bas (observations n° 17 et 35), soit par une courbe très faiblement ascendante, et qui présente surtout d'importantes variations d'un examen à l'autre (observations n° 5, 7 et 23).

La corrélation avec l'œstriol plasmatique paraît plus étroite lorsque celui-ci est bas (observations n° 30 et 17). Ceci correspond à un pronostic fœtal sévère plus que ne le laisserait prévoir le taux de l'œstriol urinaire.

Nous rapprochons de ce groupe, les hypotrophies fœtales qui nous l'avons vu, s'accompagnent d'une diminution d'H.C.S. Au cours de nos quatre observations, groupant une hypotrophie fœtale vraie (observation n° 23) (2 200 g) et trois enfants de petits poids (observations n° 9, 22 et 34) (2 700 g, 2 600 g et 2 850 g), la corrélation est satisfaisante, puisque le taux d'œstriolurie reste anormalement bas.

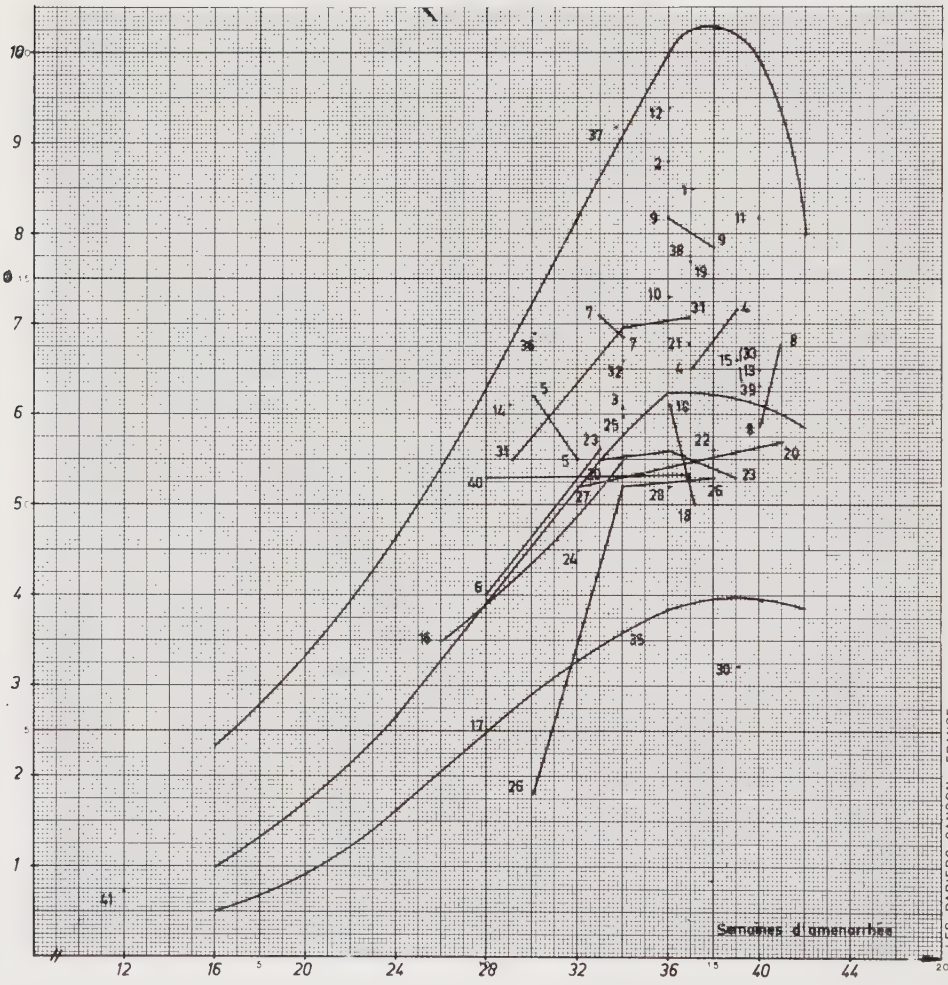
c) *Augmentation du taux d'H.C.S. en valeur absolue (observations n° 1, 2, 12, 14, 36 et 37), ou en valeur relative au cours de deux à cinq dosages (observations n° 4, 6, 8, 16, 20, 26, 31 et 40).*

Dans ce groupe, nous observons des courbes d'œstriolurie nettement ascendantes et des taux d'œstriol plasmatique supérieur à 1 500 μg/ml.

Il faut remarquer que dans l'observation n° 8, un taux stagnant d'œstriolurie est corrigé par un taux d'œstriol plasmatique élevé.

Dans un seul cas (observation n° 36) pour lequel nous ne disposons pas d'œstriol plasmatique, l'œstriolurie normale jusque là, accuse une diminution sans raison apparente.

Ces quelques cas nous permettent de penser qu'une corrélation existe entre le taux d'H.C.S. et l'élimination urinaire de l'œstriol. Toutefois le taux plasmatique paraît plus fidèle.


Semaines d'aménorrhée
LES PAPIERS CANSON – FRANCE

N°	Age	Parité	Prélèvements				La grossesse			L'enfant	
			Dates	H.C.S. µg/ml	Œstriol plasmatique µg/100ml	Œstriol urinaire µg/24 h.	Indication du dosage	Pathologie Antécédents	Accouchement	Poids	Apgar
1	23	I	37 sem.	8,5	1 560	14 200	Néphrite chronique	Protéinurie 12 g	Césarienne systématique pour néphropathie	38 sem. 3 100 g	8/10
2		I	36 sem.	8,8		13 500	Diminution des mouvements actifs	1 amnioscopie normale	Césarienne pour dystocie mécanique	39 sem. 3 380 g	9/10
3	23	I	34 sem.	6,1	2 050	14 000	Retard de croissance in intéro. Diminution des mouvements actifs		Accouchement normal	42 sem. 3 150 g	
4	27	I	37 sem. 39 sem.	6,5 7,2	1 510 1 840	14 300 18 800	Diminution des mouvements actifs	1 fausse couche	Anesthésie pour dystocie mécanique	42 sem. 4 000 g	7/10
5	26	II	24 sem. 30 sem. 32 sem. 33 sem. 34 sem. 35 sem. 36 sem. 37 sem.	 6,2 5,5		8 000 8 500 11 800 7 900 9 300 11 000 9 600 13 000	Surveillance systématique pour antécédents	Hématome rétroplacentaire, à la 1re grossesse	Césarienne systématique	38 sem. 2 900 g	10/10
6	30	I	28 sem. 33 sem.	4 5,6		5 500 13 200	Surveillance systématique pour antécédents	2 fausses couches	Accouchement normal prématuré	37 sem. 2 450 g	8/10
7		II	33 sem. 34 sem. 36 sem. 37 sem. 38 sem.	7,1 6,9		7 600 6 200 15 400 8 400 19 000	Surveillance systématique pour antécédents	Mort in utéro du fœtus à la première grossesse	Accouchement normal	40 sem. 2 900 g	

N°	Age	Parité	Prélèvements				La grossesse			L'enfant	
			Dates	H.C.S. µg/ml	Œstriol plasmatique µg/100ml	Œstriol urinaire µg/24 h.	Indication du dosage	Pathologie Antécédents	Accouchement	Poids	Apgar
8	23	I	38 sem. 40 sem. 41 sem.	 5,9 6,8	 4 120 4 300	6 500 13 000 12 600	Diminution des mouvements actifs du fœtus	Grossesse hypohormonale	Césarienne pour dystocie complexe	42 sem. 4 100 g	9/10
9	23	I	36 sem. 38 sem.	8,2 7,9	1 600 1 630	14 500 17 600	Retard de croissance in utéro		Accouchement normal	39 sem. 2 700 g	10/10
10	28	IV	36 sem.	7,3	1 210	13 000	Retard de croissance in utéro		Accouchement normal	37 sem. 2 900 g	10/10
11	23	I	39 sem. 40 sem.	 8,2	 1 760	6 700 19 000	Retard de croissance in utéro		Accouchement sous anesthésie pour souffrance fœtale	43 sem. 3 600 g	10/10
12	24	I	32 sem. 36 sem.	 9,4	 1 760	7 600 16 800	Retard de croissance in utéro	Grossesse hypohormonale	Accouchement normal	41 sem. 3 400 g	10/10
13	23	I	39 sem. 40 sem. 40 sem. 41 sem.	 6,5	 1 050	10 300 9 300 14 000 17 000	Retard de croissance in utéro	Pyélonéphrite	Accouchement sous anesthésie pour agitation	43 sem. 3 000 g	8/10
14	24	I	29 sem. 32 sem. 40 sem.	6,1	1 880	6 300 8 200 26 100	Surveillance systématique pour antécédents	Fausse couche Grossesse précieuse	Accouchement sous anesthésie pour défaut d'expulsion	42 sem. 3 950 g	10/10
15	17	I	39 sem.	6,6	1 750	10 000	Diminution des mouvements actifs	Grossesse hypohormonale	Accouchement avec forceps pour pour défaut d'expulsion	41 sem. 3 000 g	10/10
16	19	I	26 sem. 31 sem. 35 sem. 36 sem.	3,5 4,6 5,5	1 900 1 550 1 890	7 800 12 500 8 800 21 700	Diabète		Césarienne systématique pour diabète avant terme	37 sem. 3 500 g	9/10

17	29	III	28 sem.	2,5	400	3 200	Surveillance systématique pour antécédents Hyperandrogénie	1 fausse couche 2 prématurés décédés; cerclage	Accouchement sous anesthésie pour dystocie fonctionnelle	32 sem. 1 500 g décédé à 20 j.	5/10 réanimé 7/10
18	34	II	31 sem. 36 sem. 37 sem. 37 sem. 38 sem.	 6,1 5,0 	 2 400 3 500 	9 500 17 200 19 400 13 300 14 300	Diabète	Grossesse hypohormonale	Césarienne systématique pour diabète avant terme	38 sem. 2 700 g	9/10
19	24	I	33 sem. 37 sem. 38 sem.	 7,7 	 2 025 	13 400 18 000 5 400	Surveillance systématique pour antécédents	1 fausse couche Grossesse précieuse	Césarienne pour diminution de l'œstriolurie	38 sem. 3 700 g	10/10
20	29	II	32 sem. 39 sem.	5,2 5,7	2 560 2 225	10 500 22 700	Diminution des mouvements actifs	1 fausse couche Grossesse hypohormonale	Accouchement normal	42 sem. 4 100 g	9/10
21	24	I	37 sem.	6,7	2 250	20 000	Retard de croissance in utéro		Accouchement normal	41 sem. 3 000 g	9/10
22	20	I	38 sem.	5,6	2 055	11 400	Retard de croissance in utéro		Accouchement normal avant terme	39 sem. 2 600 g	8/10
23	23	I	33 sem. 36 sem. 39 sem.	5,5 5,6 5,3	1 560 1 560	4 590 8 600 9 500	Retard de croissance in utéro Grosesse hypohormonale	Ovariectomie droite; résection cunéiforme ovaire gauche 2 fausses couches; hypotrophie sévère, retard de croissance à partir du 4e mois Syndrome néphrotique à 7 mois 1/2	Césarienne systématique avant terme pour souffrance fœtale chronique	40 sem. 2 200 g	6/10
24	24	II	32 sem.	4,5	1 010	17 700	Incompatibilité Rhésus	Ponction amniotique, traitement car-bilirubinamnie en Zone II moyenne	Accouchement prématuré	37 sem. 2 700 g exanguino à la naissance	6/10

N°	Age	Parité	Prélèvements				La grossesse			L'enfant	
			Dates	H.C.S. µg/ml	Œstriol plasmatique µg/100ml	Œstriol urinaire µg/24 h.	Indication du dosage	Pathologie Antécédents	Accouchement	Poids	Apgar
25	28	II	34 sem.	6,0	1 900	13 200	Diminution des mouvements actifs	(titre rubéole, 1/1280)	Accouchement normal	41 sem. 3 600 g	10/10
26	22	I	30 sem. 34 sem. 38 sem.	1,8 5,2 5,3	700 1 510 1 560	10 200 14 800 14 900	Retard de croissance in utéro	1 fausse couche Métrorragie en début de grossesse	Accouchement normal	40 sem. 3 050 g	10/10
27	30	III	32 sem.	5,2	1 780	11 100	Retard de croiscrance in utéro	2 enfants prématurés (7 et 8 mois)	Accouchement prématuré	37 sem. 2 850 g	10/10
28	23	II	31 sem. 36 sem.	5,2	1 560	6 100 9 000	Surveillance systématique pour antécédents	Enfant mort in utéro à la première grossesse à 7 mois	Non accouchée à la clinique		
29	26	II	36 sem.	5,4	930	8 900	Diminution des mouvements actifs	Pyélonéphrite en dehors de la grossesse Herpès gestationnel	Accouchement sous anesthésie pour dystocie fonctionnelle	41 sem. 3 020 g	9/10
30	37	II	39 sem.	3,2	525	14 200	Surveillance systématique pour antécédents	Enfant dysmature à la première grossesse Grossesse hypohormonale	Césarienne pour souffrance fœtale aiguë, après rupture prématurée des membranes	40 sem. 2 460 g	
31	23	II	29 sem. 34 sem. 37 sem.	5,5 7,0 7,1		9 300 6 500 9 300	Surveillance systématique pour antécédents	1 prématuré décédé	Accouchement sous anesthésie pour dystocie fonctionnelle, avant terme	39 sem. 3 150 g	9/10
32	23	II	34 sem. 36 sem.	6,6		8 700 8 600	Surveillance systématique pour antécédents	1 fausse couche Hyperandrogénie	Non accouchée à la clinique		

33	23	II	39 sem. 40 sem.	6,6		11 200 18 000	Surveillance systématique pour antécédents	Souffrance fœtale aiguë avec séquelles du 1er enfant Amnioscopie à la 38e semaine, liquide clair	Césarienne pour terme dépassé. Grossesse à haut risque	43 sem. 3 000 g	8/10
34	24	I	33 sem. 38 sem.	5,5		10 300 8 900	Retard de croissance in utéro		Accouchement normal	42 sem. 2 850 g	10/10
35	27	I	24 sem. 34 sem. 35 sem. 38 sem.	3,6		6 500 5 300 7 200 19 300	Diminution des mouvements actifs du fœtus Grossesse précieuse		Accouchement sous anesthésie	42 sem. 3 500 g	10/10
36	34	I	30 sem. 34 sem. 36 sem. 38 sem.	6,9		5 300 9 800 14 700 9 000	Surveillance systématique pour antécédents	Primipare âgée et gros fibrome	Césarienne systématique pour fibrome	39 sem. 3 650 g	8/10
37	26	I	33 sem.	9,2	1 862	10 400	Surveillance systématique pour antécédents	Hyperandrogénie	Accouchement normal	39 sem. 3 100 g	8/10 1 mn 10/10
38	28	I	37 sem. 38 sem.	7,7	1975	63 000 40 700	Grossesse à haut risque	2 fausses couches Excès de liquide	Césarienne pour dystocie complexe	41 sem. 3 600 g	10/10
39	26	II	39 sem.	6,4	1 090	25 600	Diminution des mouvements actifs du fœtus		Accouchement normal	40 sem. 3 390 g	9/10
40	31	III	28 sem. 37 sem.	5,3 5,5	1 750	11 100 20 700	Retard de croissance in utéro	2 enfants petits	Accouchement normal	38 sem. 2 650 g	8/10
41	23	I	12 sem.	< 1			Môle hydatiforme		Extraction à 4 mois 1/2		

CONCLUSION

Au terme de notre étude concernant quarante et une grossesses pathologiques ayant donné lieu à cinquante huit dosages d'H.C.S., nous croyons pouvoir formuler un certain nombre de remarques :

L'établissement d'une courbe d'élimination d'H.C.S. a une valeur supérieure à un dosage isolé. L'allure de la courbe correspond alors à la gravité de l'état obstétrical, à l'exception du diabète.

Lorsque l'on envisage des valeurs isolées, il semble qu'un taux élevé soit un facteur de bon pronostic, alors qu'un taux bas n'est pas nécessairement synonyme d'anomalie placentaire.

Il semble que l'hypotrophie fœtale s'accompagne d'une baisse d'H.C.S., qu'elle soit la conséquence d'une affection générale ou qu'elle constitue toute la maladie.

Les corrélations des taux d'H.C.S. avec ceux de l'œstriol urinaire et plasmatique, paraissent satisfaisantes. Il semble qu'elles soient plus étroites avec l'œstriol plasmatique qu'avec l'œstriolurie.

Notre travail ne s'est pas appuyé sur une étude statistique en raison du nombre limité et du caractère disparate des observations. Cette étude indispensable sera rendue possible par la multiplication des observations.

Vu et Permis d'Imprimer

Toulouse, le 8 février 1974

Le Président de l'Université Paul-Sabatier

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ajabor et Yen. — On levels of chorionic somatomammotropin human in mid pregnancy, effect of sustained hyperglycemia. *Amer J. Obst. Gyn.*, 1972, 112, 908.

[2] Ascheim (S.) and Zondek (B.). — Ei und hormon; hypophysenvordenlappen hormon und ovarialhormon im harn von schwangeren. *Klin. Wchenschr.*, 1927, 6, 1321.

[3] Aubert (L.), Neri (P.), Genazzani (A.), Cocola (F.) and Felber (J. P.). — Methodological aspects of the radioimmunoassay of human chorionic somatomammotropin (H. P. L. or H. C. S.). *Ann. Sclavo.*, 1970, 689-707.

[4] Avrameas (S.). — Coupling of enzymes to proteins with glutaraldehyde. Use of the conjugates for the detection of antigen and antibodies. *Immunochem.*, 1969, 6, 43-52.

[5] Banerjea (S. K.). — Index of placental function by endocrine assay and its clinical application in obstetrical practica. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1962, 69, 963-78.

[6] Battaglia (F. C.). — Intra-uterine growth retardation. *Amer. J. Obst.*, 1970, 106, 1110-1113.

[7] Beck (P.), Parker (M. L.) and Daugladay (W. H.). — Radioimmulogical measurement of human placental lactogen in plasma by a double antibody method during normal and diabetic pregnancies. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1965, 25, 1457.

[8] Beck (P.) and Daughaday (W. H.). — Human placental lactogen : studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *J. Clin. Invest.*, 1967, 46, 103.

[9] Beck (P.), Gordon (R. H.), Donald (D.) and Melvin (J. M. O.). — Characterisation of antisera to a growth hormone like placental antigen (human placental lactogen) : immunofluorescence studies with these sera on normal and pathological syncytiotrophoblast. *J. Path.*, 1969, 7, 545.

[10] Beck (J. S.). — Time of appearance of human placental lactogen in the embryo. *N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 189-190.

[11] Benster (B.). — Serum heat stable alkaline phosphatase in pregnancy complicated by hypertension. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1970, 77, 990-93.

[12] Bessey (O. A.), Lowry (O. H.) and Brock (M. J.). — Method for rapid determination of alkaline phosphatase with 5 cubic millimeters of serum. *J. Biol. Chem.*, 1946, 164, 321-329.

[13] Bossaert (Y.), Robyn (Cl.), Limbosch (J. M.), Meuse-Henry (J.) et Hubinot (P. O.). — Mise en évidence de la gonadotrophine chorionique (H. C. G.) dans le placenta humain à divers âges de la gestation par la technique d'immunofluorescence. *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.*, 1965, 10, 919-23.

[14] Brambati (B.), Nencioni (T.) et Crosignani (P. G.). — Hormone gonadotrophine chorionique et hormone placentaire lactogène dans les grossesses gemellaires. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1972, 1, 312-318.

[15] Braustein et coll. — Secretory rates of chorionic gonadotropin human by normal trophoblast. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1973, 8, 115, 447.

[16] Burt (R.). — Observations bearing on placental lactogenic hormone function in pregnancy. Fœto-placental unit. *Experta Medica*, Amsterdam, 1969.

[17] Burtz (R. I.), Leaken (N. H.) and Rhyne (A. L.). — Human placental lactogen and insulin; blood glucose homeostasis. *Obst. Gyn.,* 1970, 6, 233-237.

[18] Caderas de Kerleau (J.), Crastes de Paulet (A.), Gardet (G.) et Thibaud (J. M.). — Surveillance des grossesses à « haut risque » pour le dosage d'H. P. L. Etude sur 583 dosages. *Medit. Médical.,* 1973, I, 21-29.

[19] Catt (K. J.), Moffat (B.) and Niall (H. D.). — Human growth hormone and placental lactogen structural similarity. *Science,* 1967, 157, 321.

[20] Chard (T.). — Human placental lactogen levels as a guide to foetal wellbeing during pregnancy. The Radiochemical Center Amersham, England, 1973. (*Medical,* monograph 8.)

[21] Cohen (H.), Grumbach (M. M.) and Kaplan (S. L.). — Preparation of human chorionic growth hormone-prolactin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* (N. Y.), 1964, 117, 438.

[22] Cohen (M.), Haour (F.), Bertrand (J.) et Dumont (M.). — L'hormone lactogénique placentaire (H. P. L.). Une nouvelle hormone chorionique. *Gyn. Obst.,* 1970, 69, 197-218.

[23] Cohen (M.), Haour (F.), Bertrand (J.) et Dumont (M.). — L'hormone chorionique somatomammotrophique (H. C. S.). *Cahiers Médicaux Lyonnais,* 1971, 47, 2, 107.

[24] Cohen (M.), Haour (F.), Bertrand (J.) et Dumont (M.). — Intérêt du dosage de l'hormone lactogène placentaire en pathologie obstétricale. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.,* 1971, 23, 312.

[25] Cohen et al. — Prognostic value of human chorionic somatomammotropin plasma levels in diabetic patients. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1973, 8, 115, 202.

[26] Cohen (M.) et Dumont (M.). — H. C. S. au cours des grossesses normales et pathologiques. *Vie Médicale,* 1973, 10, 1113.

[27] Crosignani (P. G.), Nencioni (T.) and Brambati (B.). — Concentration of chorionic gonadotrophin and chorionic somatomammotrophin in material serum amniotic fluid and cord blood serum at term. *J. Gyn. Obst. Brit. Comm.,* 1972, 79, 122-6.

[28] Curchod (A.), Aubert (M. L.) et Stauffer (R.). — Hormone placentaire de croissance. *Schweiz. Z. Gynäk. Geburtz.,* 1971, 2, 5-9.

[29] Curchod (A.), Aubert (M. L.), Stauffer (R.) et Felber (J. P.). — Hormone placentaire de croissance dans les grossesses normales et pathologiques. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.,* 1973, 2, 367-380.

[30] Curzen (P.) and Varma (R.). — A comparaison of serum heat stable alkaline phosphatase and urinary oestrogen excretion in the mother as placental function tests. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.,* 1971, 78, 686-90.

[31] Deans Crystle. — H. P. L. levels and distribution in pregnancy. *The new England Journal of Medicine,* oct. 1969.

[32] Dominguez (J. M.), Cottini (E. P.) et Fabregat (A. N.). — Diabetogenic effect of a placental factor in man. In : Abstracts VI. Pan American Congress Endocrinology, Mexico City, 1965, p. 72. Editors : A. Stuart Mason and A. Maragas Redecilla I. C.S. 99, *Excerpta Medica,* Amsterdam, 1965.

[33] Dorothy (B.) et Villee. — New facets of a chorionic polypeptide, H. P. L. *The new England J. Medicine,* July 31, 1969, 268.

[34] Florini (J. R.), Tonelli (G.), Breuer (C. B.), Coppola (C.), Ringler (I.) et Bell (P. H.). — Characterization and biological effects of purified placental protein (human). *Endocrinology,* 1966, 79, 692.

[35] Forsyth (I. A.). — Prolactin and placental lactogen. In : hormones in blood 2nd ed., 1967 b, p. 233. Editors : C. H. Gray and A. L. Bachatach, *Academic* Press, New York, N. Y.

[36] Fox (H.). — Effect of hypoxia in trophoblast in organ culture. A morphologic and autoradiographic study. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1970, 107, 7, 1058-64.

[37] Franchimont (P.). — Présence d'une hormone de croissance dans le placenta. *Ann. Endocr.* (Paris), 1965, 26, 346.

[38] Frantz (A. G.), Rabkin (M. T.) and Friesen (H.). — Human placental lactogen in choriocarcinoma of the male. Measurement by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocr.*, 1965, 25, 1136.

[39] Friesen (H.). — Purification of a placental factor with immunological and chemical similarity to human growth hormone. *Endocrinology*, 1965, 76, 369.

[40] Friesen (H. G.). — Lactation induced by human placental lactogen and cortisone acetate in rabbits. *Endocrinology*, 1966, 79, 212.

[41] Friesen (H. G.). — Biosynthesis of placental proteins and placental lactogen. *Endocrinology*, 1968, 83, 744-753.

[42] Friesen (H. G.). — Human placental lactogen and human pituitary prolactin. *Clin. Obst. Gyn.*, U.S.A., 1971, 14, 669-684.

[43] Fukushima (M.). — Studies on somatotrophic hormone secretion in gynecology and obstetrics. Tonoku, *J. exp. Med.*, 1961, 74, 161.

[44] Gaspard (U.). Goulart (M.) et Franchimont (P.). — Radio-immunologie de H. C. S. dans le sérum maternel au cours de grossesses normales. *Soc. Belge de Biologie*, 1970, 164, 2381.

[45] Genazzani (A. R.), Aubert (M. L.), Fioretti (M.), Casoli (M.) and Felber (J. P.). — Use of human placental lactogen radioimmunoassay to predict outcome in cases of threatened abortion. *Lancet*, 1969, 7643, 1385.

[46] Genazzani (A. R.), Cocola (F.), Casoli (M.), Mello (G.), Scarselli (G.), Neri (P.) and Fioretti (P.). — Human chorionic somatomammotrophin radioimmunoassay in evaluation of placental function. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1971, 78, 577.

[47] Genazzani (A. R.), Cocola (F.), Neri (P.) and Fioretti (P.). — Human chorionic somatomammotropin (H. C. S.) plasma levels in normal and pathological pregnancies and their correlation with the placental function. *Acta Endocr.*, 1972, suppl. 167, 5.

[48] Goldstein (P. P.). — Serum H. P. L. activity in patients with molar pregnancy and trophoblastic tumors : a relaible index of malignancy. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1971, 110, 583.

[49] Graham (R. C.) and Karnowsky (M. J.). — The early stages of absorption of injected horseradish peroxydase in the proximal tubules of mouse kidney : ultrastructural cytochemistry by a new technic. *J. Histochem. Cytochem.*, 1966, 14, 291-302.

[50] Green (J. W.) and Touchtone (J. C.). — Urinary œstriol as index of placental function. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1963, 85, 1-9.

[51] Greenwood (F. C.), Hunter (W. M.) and Glover (J. S.). — The preparation of 1 131 labelled human growth hormone of high specific radio-activity. *Biochem. J.*, 1963, 89, 114.

[52] Grumbach (M. M.) and Kaplan (S. L.). — On the placental origine and purification of chorionic growth hormone-prolactin and its immunoassay in pregnancy. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 1964 a, 27, 167.

[53] Grumbach (M. M.), Kaplan (S. L.), Abrams (C. L.). Bell (J. J.) and Conte (F. A.). — Plasma free fatty acid response to the administration of chorionic growth hormone prolactin. *J. Clin. Endocr.*, 1966, 26, 478.

[54] Grumbach (M. M.), Kaplan (S. L.), Sciarra (J. J.) and Burr (I. M.). — Chorionic growth hormone-prolactin (C. G. P.) : secretion, disposition, biologic activity in man, and postulated function as the growth hormone of the second half of pregnancy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1968, 148, 501.

[55] Gudson (J. P.). — Improved hemagglutination-inhibition assay : clinical application to measurement of human placental lactogen. *Obst. Gyn.*, 1969, 33, 397.

[56] Haour (F.), Cohen (M.) et Bertrand (J.). — Dosages radio-immunologiques de H. P. L. du plasma au cours de la grossesse chez la femme. *Société de Biologie*, 1970, 164, 821.

[57] Haour (F.), Cohen (M.) et Bertrand (J.). — Radioimmunoassay of human chorionic somatomammotropin (H. C. S.) plasma levels in normal and abnormal pregnancies. *Rev. Eur. Etudes Clin. Biol.*, 1971, 16, 124-130.

[58] Hartmann (M.), Hubert (C.), Legraverand (M.) et Cedard (L.). Dosage de H. C. S. dans le plasma des femmes enceintes; intérêt pour la prévision de l'hypotrophie fœtale. *Vie Médicale*, 1973, 2, 10, 1101-1110.

[59] Hartog (M.). — Human chorionic somatomammotrophin and its clinical significance. *Clin. Endocr.*, 1972, 1, 209.

[60] Hechtermans (R.) et L'Hermite-Baleriaux (M.). — Le dosage radio-immunologique de l'hormone lactogène placentaire (H. P. L.) dans les menaces d'avortement spontané : valeur pronostique comparée au dosage de l'hormone chorionique gonadotrophine (H. C. G.). *J. Gyn. Obst. Biol.*, 1973, 2, 1, 53-62.

[61] Hendricks (C. H.). — Patterns of fœtal and placental growth : second half of normal pregnancy. *Obst. Gyn.*, 1964, 24, 357-365.

[62] Herbert (V.), Lau (K. S.) and Gottlies (C. W.). — Coated charcoal assay of vitamins, mineral hormones and their binders p. 273 : in Advances in tracer methodology, New York, 1968, *Plenum Press.*

[63] Herbert (A.), Selenkow, Badri (N.), Saxena (B. N.), Clare (N.), Dauer and Kendall-Emerson (Jr.). — Measurement and pathophysiologic significance of H. P. L. The fœto-placental unit., Amsterdam, *Excerpta Medica*, 1969.

[64] Hubert (C.) et Cedard (L.). — Dosage de l'hormone chorionique somatomammotrophique dans le plasma des femmes enceintes. *J. Biol. Méd. Nucl.*, 1972, VII, 29, 26-32.

[65] Humphrey (W.), Hyman (R.), Lysandros (A. V.) and Geoffrey (A. W.). — Hormone and enzyme levels in normal and complicated pregnancy. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1973, 116, 1105-1113.

[66] Hunter (W. M.) and Greenwood (F. C.). — A radioimmunoelectrophoretic assay for human growth hormone. *Biochem. J.*, 1964, 91, 43.

[67] Hunter (R. J.). — Serum heat stable alkaline phosphatase : an index of placental function. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1969, 76, 1057-69.

[68] Ikonicoff (L. K. de). — Histologie et histochimie de la substance fibrinoïde au niveau des villosités placentaires humaines. *Rev. Franç. Gyn. Obst.*, 1971, 66, 139-46.

[69] Ikonicoff (L. K. de) et Hubert (Ch.). — Réactions croisées des anticorps antihormone chorionique somatomammotrophique (H. C. S.) avec le placenta de macaca (cynomolgus) Irus, par la technique immuno-histochimique à la péroxydase. *Diabètes*, 1971, 20, 3068-70.

[70] Ikonicoff (L. K. de), Hubert (Ch.) et Cedard (L.). — Etude histochimique du placenta humain. Localisation de H. C. S. par des techniques immuno-histochimiques. Caractérisation d'un sérum spécifique. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1971, 272, 2938.

[71] Ikonicoff (L. K. de), Hubert (Ch.) et Cedard (L.). — Etude histochimique du placenta humain. Localisation de l'hormone gonadotrope chorionique par la technique immunoenzymologique à la péroxydase. *C. R. Acad. Sci. Paris,* 1972, 274, 3431-4.

[72] Ito (Y.) and Hihgasi (K.). — Studies on the prolactin-like substance in human placenta. II. *Endocr. Jap.,* 1961, 8, 279.

[73] Jaffin (H.) and Kerenyl (T.). — Artificial termination of advanced pregnancy. In : *Medical Surgical and Gynecologic Complications of Pregnancy,* 2nd ed., 1965, p. 823; Editors : J. S. Rovinsky and A. F. Guttmacker. Williams and Wilkins Co, Baltimore, Md.

[74] Jenkins and al. — Human chorionic gonadotropin and fœtal allograft. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1973, 114, 13.

[75] Johanson (E. D. B.). — Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Acta Endocr.* (Kbh), 1969, 61, 607.

[76] Josimovich (J. B.) and Mac Laren (J. A.). — Presence in the human placenta and term serum of the highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. *Endocrinology,* 1962, 71, 209.

[77] Josimovich (J. B.), Atwood (B. L.) and Goss (D. A.). Luteotrophic, immunologic and electrophoretic properties of human placental lactogen. *Endocrinology,* 1963, 73, 410.

[78] Josimovich (J. B.) and Atwood (B. L.). — Human placental lactogen (H. P. L.), a trophoblastic hormone synergizing with chorionic gonadotropin and potentiating the anabolic effects of pituitary growth hormone. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1964, 88, 867.

[79] Josimovich (J. B.) and Brande (B. L.). — Chemical properties and biological effects of human placental lactogen (H. P. L.). *Trans. N. Y. Acad. Sci.,* 1964, 27, 161.

[80] Josimovich (J. B.). — Potentiation of somatotrophic and diabetogenic effects of growth hormone by human placental lactogen (H. P. L.). *Endocrinology,* 1966, 78, 707.

[81] Josimovich (J. B.) and Cato (L.). — 5th Wld Congr. Fertility and Sterility, p. 49. *Excerpta Medica,* Amsterdam, 1966.

[82] Josimovich (J. B.). — The human placental lactogen. *Clinical Endocrinology,* 1968, 658-664.

[83] Josimovich (J. B.). — Maintenance of pseudo-pregnancy in the rat by synergism between human placental lactogen and chorionic gonadotrophin. *Endocr.,* 1968, 83, 530.

[84] Josimovich (J. B.) and Mintz (D. H.). — Biologic and immunochemical studies on human placental lactogen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.,* 1968, 148, 488.

[85] Josimovich (J. B.), Kosor (B.), Boccella (L.), Mintz (D. H.) and Hutchinson (D. L.). — Placental lactogen in maternal serum as an index of fœtal health. *J. Obst. Gyn.,* 1970, 36, 244.

[86] Josimovich (J. B.), Wilson (E. L.) and Leff (A.). — Vaginal mucification induced by pituitary prolactin and placental lactogen in mice. A. luteotrophic test for a protein hormone preparation. *Gyn. Investi.,* 1970, 1, 210.

[87] Kalkhoff (R. K.), Richardson (B. L.) and Beck (P.). — Relative effects of pregnancy, human placental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabectic subjects. *Diabetes,* 1969, 18, 153-175.

[88] Kaplan (S. L.) and Grumbach (M. M.). — Studies of human and simian placental hormone with growth hormone-like and prolactin-like activities. *J. Clin. Endocr.,* 1964, 24, 80.

[89] Kaplan (S. L.) and Grumbach (M. M.). — Serum chorionic growth hormone-prolactin and serum pituitary growth hormone in mother and fœtus at term. *J. Clin. Endocr.,* 1965 b, 25, 1370.

[90] Kaplan (S. L.), Gurpide (E.), Sciarra (J. J.) and Grumbach (M. M.). — Metabolic clearance rate and production rate of chorionic growth hormone prolactine in late pregnancy. *J. Clin. Endocr.*, 1968, 28, 1450.

[91] Keller (P. J.). — Untersuchungen über H. P. L. in der normalen und der gestörten Schwangerschaft. *Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh.*, 1970, 1, 327.

[92] Keller (P. J.), Baertechi (U.), Bader (P.), Gerber (C.), Schmid (J.), Soltermann (R.) and Kopper (E.). — Biochemical detection of fœto-placental distress in risk pregnancies. *Lancet*, 1971, 2, 729.

[93] Kim, Naftolin and Benirsclke. — Immunohistochemical studies of « X cell » in human placenta with anti human chorionic gonadotropin and anti human placental lactogen. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1972, 111, 672.

[94] La Haye (M.). — Caractères macroscopiques du placenta. In « *Le placenta humain* ». J. Snoeck. Masson & Cie, Paris, 1958, p. 72.

[95] Letchworth (A. T.), Boardman (R. J.), Bristow (C.), Landon (J.) and Chard (T.). — A rapid semi-automated method for the measurement of human chorionic somatomammotrophin. The normal range in the third trimester and its relation to fœtal weight. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1971, 78, 542-548.

[96] Letchworth (A. T.), Boardman (R.), Bristow (C.), Landon (J.) and Chard (T.). — A rapid radioimmunoassay for human chorionic somatomammotrophin. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1971, 78, 535-541.

[97] Letchworth (A. T.) and Chard (T.). — Placental lactogen levels as a screening test for fœtal distress and neonatal asphyxia. *Lancet*, 1972, 1, 704.

[98] Li (C. H.), Grumbach (M. M.), Kaplan (S. L.), Josimovich (J. B.), Friesen (H.) and Catt (K. J.). — Human chorionic somatomammotropin (H. C. S.), proposed terminology for designation of a placental hormone. *Experienta*, 1968, 24, 12.

[99] Li (C. H.), Dixon (J. S.) and Chung (D.). — Primary structture of the human chorionic somatomammotrophin molecule. *Science*, 1971, 173, 56-58.

[100] Liliana (K.), Ikonicoff (M. D. de) and Cedard (L.). — Localization of human chorionic gonadotropic and somatomammotropic hormones by the peroxydase immunohistoenzymologic method in villi and amnioctic epithelium of human placentas (from six week to term). *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1973, 116, 1124-1132.

[101] Lindberg (B.), Nilsson (B. A.), Roth (A.) and Ylanen (L.). — Estimation of human chorionic somatomammotropin (H. C. S.) levels during normal pregnancy using a rapid radioimmunoassay. Upsala, *J. Med. Sci.*, 1972, 77, 129.

[102] Lindberg (B.) and Nilsson (B. A.). — Variations in maternal plasma levels of human placental lactogen in normal pregnancy and labour. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1973.

[103] Lister (U. M.). — Ultrastructure of the human amnion, chorion and fœtal skin. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1968, 75, 327-41.

[104] Loke, Wilson, Borland. — Localization of human chorionic gonadotropin in monolayer cultures of trophoblast cells by mixed agglutination. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1972, 115, 875.

[105] Lubchenco (L. D.), Hansman (Ch.), Dressler (M.) and Boyd (M. E.). — Intra-uterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 of gestation. *Pediatric*, 1963, 32, 793-800.

[106] Malaise (J.-M.), Mailaise-Lagae (Fr.), Picard (Cl.) and Flament-Durant (J.). — Effects of pregnancy and chorionic growth hormone upon insulin secretion. *Endocrinology*, 1969, 84, 41.

[107] Martin (J. M.) and Friesen (H. G.). — Effect of human placental lactogen on the isolated. Isolates of Langerhans in vitro. *Endocrinology*, 1969, 84, 619.

[108] Midgley (A. R. Jr.) and Pierce (G. B.). — Immunohistochemical localization of human chorionic gonadotropin. *J. Exp. Med.*, 1962, 115, 289-94.

[109] Nakane (P. K.) and Pierce (G. B.). — Enzyme labeled : preparation and application for the localization of antigens. *J. Histochem. cytochem.*, 1967, 14, 929.

[110] Niven (P. A. R.), Landon (J.) and Chard (T.). — Placental lactogen levels as guide to outcome of threatened abortion. *Brit. Med. J.*, 1972, 3, 799-801.

[111] Patillo (R. A.) and Gey (G. O.). — The establishment of a cell line of human hormone synthesizing trophoblastic cells in vitro. *Cancer Res.*, 1968, 28, 1231-6.

[112] Pavlou (C.), Chard (T.) and Letchworth (A. T.). — Circulating levels of human chorionic somatomammotropin in late pregnancy : dissapearance from the circulation after delivery, variation during labour, and circadian variation. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.*, 1972, 79, 629.

[113] Pearse (A. G. E.). — Cytochemistry of gonadotropic hormones. *Nature* (Lond.), 1948, 162, 651.

[114] Philipp (E.). — Hypophysenvonderlappen und placenta. *Zentralbl. F. Gynäk.*, 1930, 54, 450-453.

[115] Rand, Balsun and Collins. — Chorionic serum human, human chorionic somatomammotropin and progesterone following intra amniotic injection of hypertonic urea. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1972, 113, 887.

[116] Reynolds. — Chorionic trophoblast, assay on physical forces that shape : on growth and form in hemochorial placenta (current opinion). *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1973, 114, 115.

[117] Ringler (I.). — The biological characterization of purified placental protein in pharmacology of hormonal polypeptide and proteins. Vol. 2. Back, Martini et Paoletti, Edit., 1968.

[118] Rochman (H.). and Stagg (B. H.). — Radio-immunoassay of human placental lactogen. *J. Physiol.*, 1970, 209, suppl., 18-38.

[119] Samaan (N.), Yen (S. C.), Friesen H.) and Pearson (O. H.). — Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease. *J. Clin. Endocr.*, 1966, 26, 1303.

[120] Samaan (N.), Yen (S.-C.) and Gonzales (D.). — Metabolic effects of placental lactogen (H. P. L.) in men. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1968, 28, 485-491.

[121] Samaan (N.) and al. — *Journal clinical endocrinology and metabolism*, 1968, 28, 485.

[122] Samaan (N. A.), Bradbury (J. T.) and Goplerud (L. P.). — Serial hormonal studies in normal and abnormal pregnancies. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1969, 104, 781.

[123] Saxena (B. N.), Goldstein (D.), Emerson (Jr. K.) and Selenkow (H. A.). — Serum placental lactogen levels in patients with molar pregnancy and trophoblastics tumors. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1968, 102, 115.

[124] Saxena (B. N.), Repetoff (S.), Goldstein (D.), Emerson (Jr. K.) and Selenkow (H. A.). — A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen (H. P. L.) in normal and molar pregnancy. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1968, 101, 874.

[125] Saxena (B. N.) and Emerson (Jr. K.). — Human placental lactogen (H. P. L.) levels as an index of placental function. *New Engl. J. Med.*, 1969, 281, 225.

[126] Schultz (R. B.) and Blizzard (R. M.). — A comparaison of human placental lactogen (H. P. L.) and human growth hormone (H. G. H) in hypopituitary patients. *J. Clin. Endocr.*, 1966, 26, 921.

[127] Sciarra (J. J.), Kaplan (S. L.) and Grumbach (M. M.). — Localization of anti human growth hormone serum within the human placenta : evidence for a human chorionic growth hormone prolactin. *Nature* (Lond.), 1963, 199, 1005.

[128] Sciarra (J. J.), Sherwood (L. M.), Varena (A. A.) and Lundberg (W. B.). — Human placental lactogen and placental weight. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1968, 101, 413.

[129] Selenkow (H. A.), Saxena (B. M.), Dana (C. L.) and Emerson (K. J.). — Measurement and pathophysiologic significance of human placental lactogen. p. 340, in fœto-placental unit, Amsterdam, 1969, *Excerpta Medica.*

[130] Selenkow (H. A.), Varma (K.), Younger (D.), White (P.) and Emerson (K.). — Patterns of serum immunoreactive human placental lactogen (I R. - H. P. L.) and chorionic gonadotropin (I. R. - H. C. G.) in diabetic pregnancy. *Diabetes,* 1971, 20, 696-706.

[131] Sherwood (L. M.). — Similarities in the chemical structure of human placental lactogen and pituitary growth hormone. *Proc. Nat. Acad. Sci.,* 1967, 58, 2307/2314.

[132] Sherwood (L. M.), Handwerger (S.), Mac Laurin (W. D.) and Lanner (M.). — Amino-acid sequence of human placental lactogen. *Nature New Biology,* 1971, 233, 59-61.

[133] Singer (W.), Desjardins (P.) and Friesen (H. G.). — Human placental lactogen, an index of placental function. *Obst. Gyn.* 1970, 36, 221-231.

[134] Spellacy (W. N.), Carlson (K. L.) and Birk (S. A.). — Dynamics of human placental lactogen. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1966, 96, 1164.

[135] Spellacy (W. N.), Cohen (W. D.) and Carlson (K. L.). — Human placental lactogen levels, as a measure of placental function. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1967, 97, 560.

[136] Spellacy (W. N.) and Buhi (W. C.). — Lactogen levels placental pituitary growth hormone and measured in normal term pregnancy and at early post partum periods. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1970, 105, 888.

[137] Spellacy (W. N.), Teoh (E. S.) and Ruhi (W. C.). — Human chorionic somatomammotropin levels prior to fœtal death in high risk pregnancies. *Obst. Gyn.,* 1970, 35, 685.

[138] Spellacy (W. N.), Buhi (W. C.), Schram (J. D.), Birk (S. A.) and Mac Creary (S. A.). — Control of human chorionic somatomomammotropin levels during pregnancy. *Obst. Gyn.,* 1971, 37, 567.

[138] Spellacy (W. N.), Teoh (E. S.), Buhi (W. C.), Birk (S. A.) and Mac Creary (S. A.). — Value of H. C. S. in managing high risk pregnancies. Amer. *J. Obst. Gyn.,* 1971, 109, 588.

[140] Spellacy (W. N.) and al. — Lactogen levels human placental and intrapartum fœtal distress : meconium-stained amniotic fluid, felat hearth rate patterns and Apgar scores. *Amer. J. Obst. Gyn.,* 1973, 114, 803.

[141] Spona (J.) and Janisch (H.). — Serum placental lactogen (H.P.L.) as index of placental function. *Acta Endocr.,* Copenhagen, 1971, 68, 401.

[142] Teoh (E. S.), Spellacy (W. N.) and Buhi (W. C.). — Human chorionic somatomammotrophin (H. C. S.) : a new index of placental function. *J. Obst. Gyn. Brit. Comm.,* 1971, 78, 673.

[143] Thiede (H. A.) and Choate (J. W.). — Chorionic gonadotrophin localization in the human placenta by immunofluorescent staining. II. Demonstration of H. C. G. in the trophablast and amnion epithelium of immature and mature placentas. *Obst. Gyn.,* 1973, 22, 433-43.

[144] Thomas (C. E.). — The ultrastructure of human amnion epithelium. *Ultrastructure Research,* 1965, 13, 65-83.

[145] Trayner (I. M.), Welborn (T. A.), Rubinstein (A. H.) and Russel-Fraser (T.). — Serum and urine insuline in late pregnancy and in a few pregnant latent diabeties. *J. Endocr.*, 1967, 37, 443.

[146] Turtle (J. R.) and Kipnis (D. M.). — The lipolytic action of human placental lactogen in isolated fat cells. *Biophys. Acta*, 1967, 144, 583.

[147] Tyson (J. E.), Austin (K. L.) and Farinhot (J. W.). — Prolonged nutritional deprivation in pregnancy changes in human chorionic somatomammotropin and growth hormone secretion. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1971, 109, 1080-1081.

[148] Ursell (W.), Brudenell (M.) and Chard (T.). — Placental lactogen levels in diabetic pregnancy. *Brit. Med. J.*, 1973, 2, 80-82.

[149] Vaitukaitis, Braunstein and Ross. — Chorionic radioimmunoassay wich specifically measures in presence of human luteinizing hormone. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1972, 113, 751.

[150] Varma (K.), Driscoll (S. G.), Emerson (K.) and Selenkow (H. A.). — Clinical and pathologic evaluation of serum immuno reactive human placental lactogen (I. R. L. - H. P. L.) in abnormal pregnancy. *Obst. Gyn.*, 1971, 38, 487.

[151] Winick (M.). — Cellular growth in human placenta II diabetes mellitus. *Pediatr.*, 1967, 71, 216-219.

[152] Winick (M.), Coscia (A.) and Noble (A.). — Cellular growth in human placenta. *Pediatrics*, 1967, 39, 248-251.

[153] Winick (M.). — Cellular growth of the placenta as an indicator of abnormal fœtal growth. In : *Diagnosis and treatment of fœtal distress*. Edited by Karls Adamson. Springer, Verlag, Berlin, Heidelberg, N. Y., 1968, 83.

[154] Winick (M.). — Cellular changes during placental and fœtal growth. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1971, 106, 166-171.

[155] Wislocki (G. B.) and Bennet (H. S.). — Histology and cytology of human and monkey placenta with special reference to trophoblast. *Amer. J. Anat.*, 1943, 73, 335.

[156] Wolstenholme (G. E. W.) and Knight (J.). — Lactogenic hormones. Churchill Livingstone, 1972, 400-402.

[157] Zuckerman (J. E.), Fallon (V.), Tashjian (A. M.), Levine (L.) and Friesen (H. G.). — Rapid quantitative estimation of human placental lactogen in maternal serum by complement fixation. *J. Clin. Endocr. Met.*, 1970, 30, 769-773.

Imprimerie d'Oc, 14, rue Edrac - Toulouse 3727-2-1974